

VALENTIN STROESCU



**BAZELE**  
**FARMACOLOGICE**  
**ALE PRACTICII**  
**MEDICALE**



Prof. Dr. Doc. VALENTIN STROESCU

**BAZELE**  
**FARMACOLOGICE**  
**ALE PRACTICII**  
**MEDICALE**

**Vol. 1**

EDITURA MEDICALĂ. BUCUREȘTI — 1984



## CUPRINSUL

|  | Pag. |
|--|------|
| <b>1. FARMACOCINETICA GENERALĂ</b> . . . . .   | 7    |
| 1.1. Procesele de bază ale cineticii medicamentelor . . . . .  | 7    |
| 1.2. Absorbția, distribuția și eliminarea medicamentelor . . . . .   | 15   |
| 1.3. Farmacocinetica . . . . .   | 32   |
| <b>2. FARMACODINAMIA GENERALĂ</b> . . . . .  | 42   |
| 2.1. Acțiunea medicamentelor la nivel molecular . . . . .  | 42   |
| 2.2. Acțiunea medicamentelor la nivel celular . . . . .  | 48   |
| 2.3. Acțiunile medicamentelor asupra diferitelor aparate și sisteme . . . . .  | 51   |
| <b>3. REACȚIILE ADVERSE ȘI STĂRILE PATOLOGICE PRODUSE DE MEDICAMENTE, INTOXICAȚIILE ACUTE MEDICAMENTOASE, DEPENDENȚA</b> . . . . . | 64   |
| 3.1. Reacțiile adverse la medicamente . . . . .  | 64   |
| 3.2. Stările patologice produse de medicamente . . . . .   | 73   |
| 3.3. Intoxicațiile acute medicamentoase . . . . .  | 94   |
| 3.4. Dependența . . . . .  | 100  |
| <b>4. MEDICAMENTELE ȘI VÎRSTA (FARMACOLOGIA DEZVOLTĂRII)</b> . . . . .   | 106  |
| 4.1. Medicamentele la femeia însărcinată, efectele medicamentelor asupra embrionului și fătului . . . . .                          | 106  |
| 4.2. Medicamentele la copii (farmacologia clinică pediatrică) . . . . .  | 109  |
| 4.3. Medicamentele și vîrsta înaintată (farmacologia clinică geriatrică) . . . . .   | 113  |
| <b>5. PARTICULARITĂȚILE FARMACOLOGICE ÎN UNELE STĂRI PATOLOGICE</b> . . . . .  | 118  |
| 5.1. Particularitățile farmacologice în patologia cardiovasculară . . . . .  | 118  |
| 5.2. Particularitățile farmacologice în insuficiența renală . . . . .  | 124  |
| 5.3. Particularitățile farmacologice în afecțiuni ale tractului digestiv . . . . .   | 131  |
| 5.4. Particularitățile farmacologice în afecțiunile hepatobiliare . . . . .  | 133  |





|  |             |
|--|-------------|
| <b>6. INTERACȚIUNILE MEDICAMENTOASE</b>  | <b>Pag.</b> |
| 6.1. Incompatibilitățile   | 137         |
| 6.2. Interacțiunile medicamentoase de ordin farmacocinetic   | 137         |
| 6.3. Interacțiunile medicamentoase de ordin farmacodinamic   | 139         |
| <b>7. INTRODUCEREA MEDICAMENTELOR NOI ÎN TERAPEUTICĂ, EVALUAREA EFICACITĂȚII ȘI SECURITĂȚII MEDICAMENTELOR</b> | <b>159</b>  |
| 7.1. Evaluarea preclinică a medicamentelor   | 159         |
| 7.2. Evaluarea clinică a medicamentelor noi  | 161         |
| 7.3. Studiul și supravegherea medicamentelor după introducerea în terapeutică                                  | 170         |
| <b>8. DIGITALICELE ȘI ALTE MEDICAMENTE CARE STIMULEAZĂ CONTRACȚIA MIOCARDULUI</b>                              | <b>176</b>  |
| 8.1. Digitalicele  | 176         |
| 8.2. Alte medicamente stimulante ale inimii  | 189         |
| <b>9. ANTIARITMICELE</b>   | <b>197</b>  |
| 9.1. Chinidina, procainamida și alte antiaritmice înrudite   | 202         |
| 9.2. Lidocaina și fenitoina  | 207         |
| 9.3. Propranololul și alte blocante beta-adrenergice   | 211         |
| 9.4. Amiodarona  | 214         |
| 9.5. Verapamilul   | 216         |
| 9.6. Bretiliul   | 216         |
| <b>10. MEDICAȚIA ANTIANGINOASĂ</b>   | <b>218</b>  |
| 10.1. Nitrații organici  | 220         |
| 10.2. Blocantele beta-adrenergice  | 224         |
| 10.3. Antianginoase diverse  | 225         |
| <b>11. MEDICAȚIA VASOCONSTRICTOARE</b>   | <b>232</b>  |
| 11.1. Vasoconstrictoarele folosite ca antihipertensive   | 232         |
| 11.2. Medicamentele folosite pentru acțiunea vasoconstrictoare locală  | 239         |
| <b>12. MEDICAȚIA ANTIHIPERTENSIVĂ</b>  | <b>246</b>  |
| 12.1. Antihipertensivele inhibitoare ale simpaticului prin acțiune centrală                                    | 251         |
| 12.2. Ganglioplegicele   | 255         |
| 12.3. Blocantele terminațiilor simpatice   | 255         |
| 12.4. Blocantele alfa-adrenergice  | 259         |
| 12.5. Blocantele beta-adrenergice  | 261         |
| 12.6. Vasodilatatoarele directe  | 268         |
| 12.7. Diureticele ca antihipertensive  | 275         |
| 12.8. Antiangiotensinele   | 276         |
| <b>13. VASODILATATOARELE ANTIISCHEMICE</b>   | <b>280</b>  |
| 13.1. Blocantele alfa-adrenergice folosite ca vasodilatatoare antiischemice                                    | 281         |
| 13.2. Stimulantele beta-adrenergice folosite ca vasodilatatoare antiischemice                                  | 284         |
| 13.3. Vasodilatatoarele musculotrope folosite ca antiischemice   | 285         |



|   | Pag. |
|---|------|
| <b>14. DIURETICELE</b>  | 290  |
| 14.1. Tiazidele și alte diuretice cu acțiune de intensitate medie   | 297  |
| 14.2. Furosemidul, acidul etacrinic și alte diuretice cu acțiune intensă  | 301  |
| 14.3. Spironolactona, triamterenul și alte diuretice antialdosteronice  | 305  |
| 14.4. Manitolul și alte diuretice osmotice  | 307  |
| <b>15. ANTIANEMICELE</b>  | 310  |
| 15.1. Fierul și alte metale   | 311  |
| 15.2. Cobalaminele, acidul folic și alte vitamine cu proprietăți antianemice  | 316  |
| <b>16. MEDICAȚIA HEMOSTATICA</b>  | 322  |
| 16.1. Hemostaticele folosite local  | 322  |
| 16.2. Hemostaticele folosite sistemic   | 323  |
| <b>17. MEDICAȚIA ANTITROMBOTICA</b>   | 331  |
| 17.1. Medicamentele inhibitoare ale funcțiilor plachetare — antiagregantele plachetare  | 332  |
| 17.2. Anticoagulantele  | 336  |
| 17.3. Medicația fibrinolitică   | 345  |
| <b>18. ANTITUSIVELE ȘI EXPECTORANTELE</b>   | 350  |
| 18.1. Antitusivele  | 350  |
| 18.2. Expectorantele  | 353  |
| <b>19. ANTIASMATICELE</b>   | 359  |
| 19.1. Simpatomimeticele bronhodilatatoare   | 360  |
| 19.2. Parasimpatoliticele folosite ca bronhodilatatoare   | 367  |
| 19.3. Aminofilina și alte bronhodilatatoare musculotrope din grupa teofilinei   | 368  |
| 19.4. Cromoglicatul disodic și ketotifenul (inhibitoare ale degranulării mastocitelor)  | 371  |
| 19.5. Glucocorticoizii în astmul bronșic  | 373  |
| <b>20. ANTIULCEROASELE (ANTIACIDE, INHIBITOARE ALE SECREȚIEI GASTRICE, PROTECTOARE ALE MUCOASEI)</b>                                  | 377  |
| 20.1. Antiacidele   | 378  |
| 20.2. Inhibitoarele secreției gastrice de acid clorhidric   | 382  |
| 20.3. Protectoarele mucoasei gastroduodenale și ale leziunii ulceroase  | 388  |
| <b>21. MEDICAMENTELE FOLOSITE PENTRU STIMULAREA SAU SUBSTITUIREA SECREȚIILOR DIGESTIVE</b>  | 392  |
| 21.1. Stimulantele și substituenții secreției gastrice  | 392  |
| 21.2. Fermenții pancreatici și alte enzime digestive  | 393  |
| 21.3. Colereticele și alte modificatoare ale secreției biliare  | 393  |
| <b>22. ANTIVOMITIVELE, ANTIDIAREICELE, ANTISPASTICELE, ANTIFLUTULENTELE, MEDICAMENTELE CARE COMBAT ATONIA GASTRICA ȘI INTESTINALA</b> | 397  |
| 22.1. Antivomitivile  | 397  |



|  | Pag.       |
|--|------------|
| 22.2. Antidiareicele   | 400        |
| 22.3. Antispasticele   | 403        |
| 22.4. Substanțele folosite pentru combaterea flatulenței și a stărilor de<br>atonie gastrică și intestinală  | 407        |
| <b>23. LAXATIVELE ȘI PURGATIVELE</b>   | <b>412</b> |
| 23.1. Laxativele de volum  | 413        |
| 23.2. Purgativele saline (purgative osmotice)  | 413        |
| 23.3. Purgativele stimulante ale motilității intestinale (purgative iritante)  | 414        |
| 23.4. Laxativele prin înmuierea scaunului  | 417        |
| <b>24. OCITOCICELE ȘI TOCQLITICELE</b>   | <b>419</b> |
| 24.1. Ocitocicele  | 419        |
| 24.2. Tocoliticele   | 424        |
| <b>25. CURARIZANTELE ȘI ALTE DEPRIMANTE PERIFERICE ALE FUNCȚIEI<br/>MUSCULATURII STRIATE, ANTICOLINESTERAZICELE UTILIZATE CA<br/>STIMULANTE ALE MUSCULATURII STRIATE</b> | <b>427</b> |
| 25.1. Curarizantele  | 427        |
| 25.2. Dantrolenul  | 435        |
| 25.3. Neostigmina și alte anticolinesterazice utilizate pentru stimularea<br>musculaturii striate  | 435        |
| <b>26. MEDICAȚIA OFTALMOLOGICĂ</b>   | <b>441</b> |
| 26.1. Medicația antiglaucomatoasă  | 442        |
| 26.2. Midriaticele și cicloplegicele   | 448        |
| 26.3. Medicația cortizonică în oftalmologie  | 450        |
| 26.4. Antibioticele și chimioterapicele folosite în oftalmologie   | 451        |
| 26.5. Antisepticele folosite în oftalmologie   | 452        |
| <b>27. MEDICAȚIA DERMATOLOGICĂ</b>   | <b>454</b> |
| 27.1. Formele farmaceutice dermatologice   | 455        |
| 27.2. Antisepticele, antibioticele și chimioterapicele, antifungicele, ectopa-<br>raziticidele   | 457        |
| 27.3. Medicația antiinflamatorie — glucocorticoizii  | 462        |
| 27.4. Antihistaminicele, antipruriginoasele  | 463        |
| 27.5. Keratoliticele și antiseboreicele  | 464        |
| 27.6. Inhibitoarele proliferării epidermului   | 465        |
| 27.7. Melanizantele și demelanizantele, medicația fotoprotectoare  | 466        |
| <b>MANUALE, TRATATE ȘI ALTE LUCRĂRI MONOGRAFICE DE FARMA-<br/>COLOGIE SAU ÎNRUDITE, FOLOSITE PENTRU INFORMARE GENE-<br/>RALĂ</b>   | <b>471</b> |
| <b>INDEX ALFABETIC</b>   | <b>474</b> |



# 1. FARMACOCINETICA GENERALĂ

Farmacocinetica studiază fenomenele care intervin în procesele de *absorbție, distribuție, biotransformare și eliminare* a medicamentelor. Cunoașterea profilului farmacocinetic, a parametrilor mișcării și transformării medicamentelor în organism, a relațiilor dintre concentrația lor plasmatică (eventual concentrația tisulară) și efectul farmacologic, permite selecționarea rațională a căii celei mai potrivite de administrare și stabilirea regimului optim de dozare, având implicații practice directe. De asemenea, cunoștințele de farmacocinetică largesc considerabil sfera cunoașterii științifice a medicamentelor și ameliorează prospecțiunea noilor substanțe, ținând seama de relațiile dintre structură (proprietățile fizice și chimice), proprietățile farmacocinetice și proprietățile farmacodinamice.

Dispoziția medicamentelor în organism depinde, pe de o parte de proprietățile lor fizice și chimice, pe de alta de procesele biochimice și fiziologice, care intervin în condițiile invadării organismului de către substanțe străine. În cazul absorbției, distribuției și eliminării (care obișnuit se face predominant renal) au loc fenomene predominant de ordin *fizico-chimic*, centrate pe procesele de traversare a membranelor, determinate de granițele de permeabilitate și de caracteristicile moleculei medicamentoase. În cazul metabolizării, fenomenele sînt predominant de ordin *biochimic*.

## 1.1. PROCESELE DE BAZĂ ALE CINETICII MEDICAMENTELOR

Cinetica medicamentelor implică, în primul rînd, procese de bază care intervin în diferitele etape ale circulației lor prin organism. Printre acestea, de mare importanță sînt trecerea prin membrane, legarea de proteine și transformarea biochimică a moleculelor.

### 1.1.1. TRECEREA PRIN MEMBRANE

Organismele superioare sînt alcătuite dintr-un sistem multicompartimental, care separă prin membrane locurile în care medicamentul circulă, acționează și se transformă. De aceea, traversarea membranelor este un fenomen-cheie pentru întregul ciclu farmacocinetic.



*Structura biologică membranară fundamentală* este reprezentată de o limită de fază cu o grosime de aproximativ 100 Å, care acoperă celulele și organitele intracelulare. Membranele sînt formate dintr-un strat bimolecular de fosfolipide, care au moleculele așezate perpendicular pe planul membranei, orientate cu capătul polar către cele două suprafețe și cu lanțurile hidrocarburice spre interior. *Predominanța compoziției lipidice* este hotărîtoare pentru proprietățile fizico-chimice ale membranelor vii și explică permeabilitatea lor pentru moleculele lipofile. *Proteine globulare și glicoproteine* înglobate în masa lipidică formează sau mărginesc canale apoase sau pot servi drept *transportori*. Membranele biologice, asemănătoare ca organizare generală, se pot deosebi prin grosime, densitate, compoziție, ceea ce explică unele particularități de absorbție, difuzare tisulară și eliminare.

*Proprietățile fizico-chimice ale medicamentelor*, esențiale pentru procesul de trecere prin membrane, sînt *dimensiunea moleculelor*, *solubilitatea*, *coeficienții de partiție* și *ionizarea*.

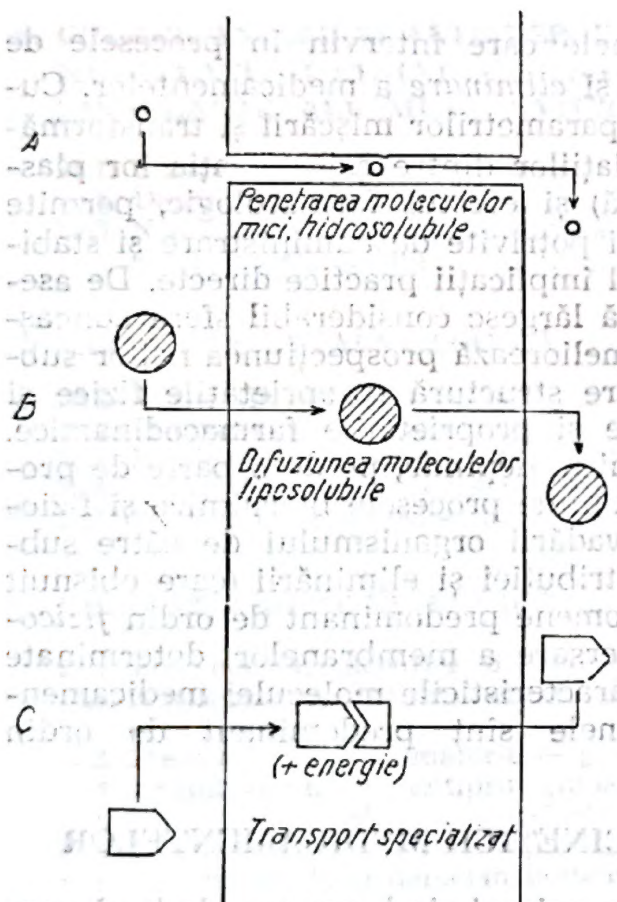


Fig. 1. — Trecerea medicamentelor prin membrane;

A — penetrarea moleculelor mici hidrosolubile; B — difuziunea moleculelor liposolubile; C — transportul specializat.

și de către molecule mai mari, factorul limitant fiind în acest caz legarea medicamentelor de proteine, macromolecule care nu trec obișnuit prin porii capilari.

*Difuziunea simplă*, proporțională cu gradientul de concentrație, implică traversarea fazei lipidice membranare de către medicamente.

Moleculele de medicament pot fi solubile în apă, care este un solvent polar, și în lipide, care sînt solvenți nepolari. Coeficientul de partiție între grăsimi și apă, care rezultă din solubilitatea relativă în cele 2 faze, este determinant pentru capacitatea de a traversa membranele.

*Penetrarea sau filtrarea* implică trecerea prin pori sau alte discontinuități ale membranei lipidice, umplute cu apă. Filtrarea presupune un flux al apei, determinat de diferențe de presiune hidrostatică sau osmotică de o parte și cealaltă a membranei. Prima condiție pentru traversarea membranei prin acest mecanism este ca substanța să fie hidrosolubilă.

Diametrul mic al porilor membranelor celulare (de circa 8 Å) permite numai trecerea moleculelor hidrosolubile mici (cu o greutate moleculară sub 100), ceea ce reprezintă o situație de excepție pentru medicamente. În cazul majorității capilarelor, diametrul mare al porilor (60—80 Å) face posibilă traversarea



Capacitatea de difuziune a unei substanțe printr-o membrană este definită printr-o *constantă de permeabilitate*, dependentă de proprietățile membranei și de cele ale moleculei de medicament.

În general moleculele de dimensiuni mici difuzează mai repede, datorită intervenției mișcărilor browniene, mai active decât pentru moleculele mari.

Traversarea membranei lipidice este posibilă numai dacă substanța medicamentoasă este *liposolubilă*, respectiv dacă are un coeficient de partiție grăsimi-apă mare (coeficientul de partiție se măsoară stabilind repartizarea moleculelor între un solvent lipofil — ulei, heptan, octanol — și apă). Substanțele difuzează cu atât mai mult cu cât sînt mai solubile în grăsimi (cu condiția să aibă și oarecare solubilitate în apă).

În afară de liposolubilitate este important *gradul disociației electrolitice*, care afectează direct solubilitatea. Majoritatea medicamentelor sînt electroliti slabi, soluția apoasă constînd dintr-un amestec de ioni și molecule neionizate. Ionii au solubilitate mică în grăsimi și nu pot trece prin membrană, pe cînd moleculele neionizate sînt în general liposolubile și difuzează prin faza lipidică membranară.

Liposolubilitatea medicamentelor acizi slabi sau baze slabe, respectiv capacitatea de a difuza prin membrană, depinzînd de gradul de ionizare, este în funcție de  $pK_a$  propriu moleculei (logaritmul negativ al constantei de disociație sau pH-ul corespunzător unei proporții de ionizare de 50%) și de pH-ul mediului. La valori mijlocii ale pH-ului, substanțele cu un  $pK_a$  cuprins între 3 și 10 prezintă suficiente molecule neionizate pentru a trece prin membranele lipidice într-o proporție semnificativă. Alcalinitatea mediului, pentru medicamentele acide și aciditatea sa, pentru cele bazice, crește proporția formei ionizate, respectiv micșorează capacitatea de trecere prin membrane. Valori diferite ale pH-ului, de o parte și de alta a membranei, determină o distribuție inegală a moleculelor de medicament.

Electroliti tari, care disociază complet în soluție, nu sînt practic liposolubili și nu pot difuza prin membrana lipidică. Așa se explică faptul că medicamentele — acizi relativ tari, de exemplu diferiți acizi sulfonici, sau baze relativ tari, de exemplu compuși cuaternari de amoniu — nu se absorb sau se absorb limitat, nu pătrund sau pătrund puțin în mediul intracelular (acționează la suprafața membranelor), nu pot trece sau trec cu greutate în sistemul nervos central.

Unele dintre moleculele incapabile să traverseze membrana prin difuziune pot fi transportate prin intervenția unor mecanisme specifice active. Acest *transport specializat* se datorește formării unor complexe difuzibile între medicament și un sistem transportor. Molecula medicamentoasă este preluată de o parte a membranei și cedată de cealaltă parte, transportorul circulînd în formă legată într-o direcție și liberă în cealaltă, în cadrul unui proces ciclic. Sistemul activ poate funcționa *împotriva gradientelor* de concentrație sau de potențial electric, necesitînd *energie*, ceea ce explică efectul blocant al unor toxice metabolice. Transportul se poate face și în sensul gradientelor; în acest caz el nu necesită consum de energie, purtînd numele de *difuziune facilitată*. Mecanismul transportor este caracterizat printr-o înaltă *specificitate sterică*, fixînd numai anumite molecule și poate fi inhibat competitiv de către compuși analogi cu moleculele trans-



VALORILE  $pK_a$  PENTRU CITEVA MEDICAMENTE ACIZI SLABI  
ȘI BAZE SLABE\*

| Medicament acid      | $pK_a$            | tare<br>↑<br>slab | Medicament bazic | $pK_a$ |
|----------------------|-------------------|-------------------|------------------|--------|
| Diazepam             | 3,3               |                   | Teofilină        | 0,7    |
| Acid acetilsalicilic | 3,5               |                   | Cafeină          | 0,8    |
| Fenilbutazonă        | 4,5               |                   | Aminofenazonă    | 5,0    |
| Sulfafurazol         | 5,0               |                   | Rezerpină        | 6,1    |
| Warfarină            | 5,1               |                   | Papaverină       | 6,4    |
| Tolbutamidă          | 5,3               |                   | Morfină          | 8,2    |
| Dicumarol            | 5,7               |                   | Chinină          | 8,5    |
| Sulfadiazină         | 6,5               |                   | Cocaină          | 8,5    |
| Fenobarbital         | 7,2               |                   | Clorpromazină    | 9,3    |
| Tiopental            | 7,6               |                   | Imipramină       | 9,5    |
| Amobarbital          | 7,9               |                   | Amfetamină       | 9,9    |
| Fenitoină            | 8,3               |                   | Efedrină         | 9,9    |
|                      | slab<br>↓<br>tare |                   |                  |        |

\* Gradul de ionizare este de 50% când  $pH=pK_a$ , 1% când  $pH=pK_a - 2$  pentru acizi și  $pK_a+2$  pentru baze, 90% când  $pH=pK_a+1$  pentru acizi și  $pK_a-1$  pentru baze, 99% când  $pH=pK_a+2$  pentru acizi și  $pK_a-2$  pentru baze.

portate obișnuit. Capacitatea de transportare este limitată de disponibilul de molecule transportoare, existind un maxim de transport.

O altă modalitate de transport activ, rareori întâlnită în cazul medicamentelor, este *pinocitoza*, care constă în înglobarea de către celulă a picăturii ce conține substanța dizolvată. Picătura este înconjurată de o porțiune de membrană, formînd o veziculă, care apoi se detașează în citoplasmă.

## 1.1.2. LEGAREA DE PROTEINELE PLASMATICE

Medicamentele se pot lega de diferite macromolecule din componența materiei vii. Din punct de vedere farmacocinetic o importanță mare o prezintă fixarea de proteinele plasmatică.

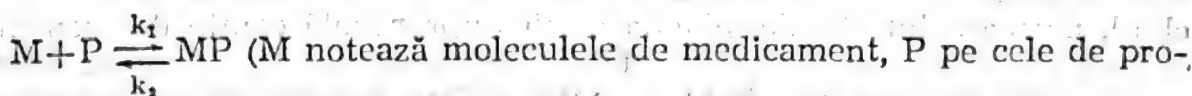
Medicamentele se leagă mai ales de *albumină* (care are o greutate moleculară de 66 400 și reprezintă 1/2 din proteinele plasmatică). Frațiunile alfa- și beta-globulinice formează mai rar complexe cu medicamentele; anumite globuline leagă specific hormoni (tiroxina, hormonii steroizi), vitamine (cianocobalamina, vitaminele liposolubile) și metale ( $Zn^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Fe^{2+}$ ).

Legarea moleculelor medicamentoase se face, în principal, la nivelul grupărilor polare ale aminoacizilor de pe suprafața proteinei, de exemplu  $-NH_3$  al lizinei,  $-NH^+$  al histidinei,  $-S^-$  al cisteinei. În afara forțelor electrostatice, intervin punți de hidrogen și legături hidrofobe, ca și forțe van der Waals; legarea covalentă este o situație de excepție. Conformația macromoleculei proteice este determinantă pentru disponibilitatea grupărilor reactive; de asemenea ea permite recunoașterea și legarea moleculei de medicament, datorită unor complementarități infrastructurale.



În majoritatea cazurilor fixarea este *reversibilă* și are un caracter *dinamic* — complexul medicament-proteină are un timp de înjumătățire de circa 20 msec. Forma legată este permanent în echilibru cu cea liberă. Rareori — de exemplu în cazul acidului acetilsalicilic — complexul este stabil, datorită legării covalente.

Fixarea reversibilă se conformează legii acțiunii maselor:



asociație și disociație a complexului medicament-proteină:  $K_a = \frac{k_1}{k_2}$ . Procentul de fixare rezultă din raportul dintre fracția liberă și cantitatea totală de medicament din plasmă.

Medicamentele cu *molecule slab acide* ( $pK_a$  3,5—6), ca anticoagulantele cumarinice, salicilații, fenilbutazona, indometacina și alte antiinflamatorii nesteroidiene, tranchilizantele benzodiazepinice (clordiazepoxid, diazepam, oxazepam), penicilinele (penicilină G, oxacilină, cloxacilină), tetraciclinele, lincomicina, novobiocina, acidul nalidixic, sulfamidele antibacteriene, anti-diabetice și diuretice, probenecidul, clofibratul, care sînt în cea mai mare parte *ionizate* la pH-ul sanguin, se leagă în proporție mare de albumine. Ele au afinitate mare pentru sediile cationice, în număr de 1—2 pe suprafața fiecărei molecule proteice, cu care formează legături ionice, întărite prin legături hidrofobe. În plus, suprafața proteinei cuprinde 3—4 sedii secundare cu afinitate mai mică, care pot fixa, prin legături ionice, alte molecule de medicamente slab acide. Numărul locurilor de legare fiind limitat, există posibilitatea ca acestea să fie saturate, chiar la dozele terapeutice. Medicamente din această grupă pot intra în *competiție* pentru aceleași locuri de legare, deplasîndu-se de pe proteine; competiția este valabilă și pentru unele molecule acide fiziologice, ca bilirubina neconjugată, acizii grași, estrogenii, progestativele, tiroxina.

A doua categorie de medicamente, capabile să se lege de proteinele plasmaticе, sînt cele care *se ionizează în proporție mică* la pH-ul fiziologic — bazele slabe ( $pK_a$  7—9,5), cum sînt clorpromazina, imipramina, acizii foarte slabi ca barbituricele, fenitoina, metotrexatul ca și substanțele neionizabile, de felul digitoxinei și digoxinei. Aceste medicamente se fixează prin punți de hidrogeni pe anumite locuri de pe suprafața albuminei și/sau unor globuline, formînd legături hidrofobe reversibile. Numărul mare de locuri disponibile (30 sau mai multe) face ca dozele terapeutice să nu poată depăși capacitatea de legare a proteinelor plasmaticе. De asemenea, fenomenul de competiție este improbabil.

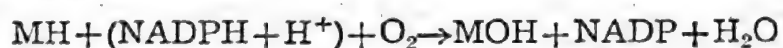
### 1.1.3. TRANSFORMAREA BIOCHIMICĂ A MEDICAMENTELOR

Malte medicamente suferă în organism transformări chimice, care le modifică proprietățile fizico-chimice și proprietățile biologice. Sînt metabolizați mai ales compușii liposolubili care, trecînd prin membrane, pot



ajunge la enzimele metabolizante. Metaboliții rezultați sînt de regulă *mai polari*, deci au o *solubilitate mai mică în grăsimi*. Reacțiile chimice constau în *oxidări, reduceri, hidrolize și conjugări*, catalizate enzimatic.

Majoritatea proceselor de biotransformare au loc *în ficat* și implică participarea unor enzime localizate în reticulul endoplasmic neted, care este cuprins în fracțiunea microzomială a omogenatelor de organ; rinichiul, mucoasa intestinală, glanda corticosuprarenală conțin de asemenea enzime microzomiale metabolizante ale medicamentelor. *Enzimele microzomiale* sînt responsabile de procese de oxidare, reducere și glucuronoconjugare ale multor medicamente și ale cîtorva substanțe fiziologice (acizi grași, hormoni steroidici, bilirubină). Enzimele oxidative — monooxigenaze — folosesc oxigen molecular și au drept componentă principală o hemoproteină, denumită citocrom P 450. Oxidarea se produce conform următoarei formule generale:



(în care M notează molecula de medicament), cu participarea sistemelor enzimatică citocrom P 450, NADPH — citocrom c reductază și citocrom b 5. Reacțiile de oxidare cuprind: N- și O-dezalkilări, hidroxilări alifatice și aromatice, N-oxidări și N-hidroxilări, sulfoxidări, dezaminări ale aminelor, desulfurări, S-demetilări. Reacții de azo- și nitroreducere se produc sub influența unor enzime microzomiale extrahepatice. Glucuronoconjugarea, la nivelul grupărilor amino, carboxil, sulfhidril, oxidril, este catalizată de glucuroniltransferaza hepatică, acidul uridin-difosfat furnizînd radicalul glucuronil.

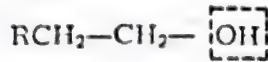
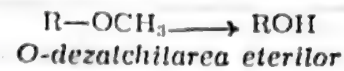
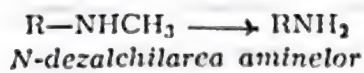
O serie de alte biotransformări sînt catalizate de *enzime nemicrozomiale* (enzime libere, solubile) din ficat, plasmă și alte țesuturi. În această categorie sînt cuprinse reacții de oxidare (a unor alcooli, aldehide, amine, baze purinice), hidroliză (de esterii, amide, peptide), transulfurare, ca și conjugările cu acid acetic, metil, sulfat, glicină, glutation, inclusiv formarea de ribonucleotide și nucleozide.

Metabolizarea medicamentelor depinde de grupările funcționale prezente în moleculă. Astfel, grupările oxidril alcoolice sînt oxidate sau glucuronoconjugate, iar cele fenolice sînt glucurono-, sulfo- sau metilconjugate, grupările carboxil-alifatică sînt oxidate sau glucuronoconjugate, cele aromatice sînt glicino- sau glucuronoconjugate, grupările amino-alifatică sînt îndepărtate (dezaminare) sau glucuronoconjugate, cele aromatice sînt acetilate, glucuronoconjugate sau metilate, inelele aromatice sînt hidroxilate.

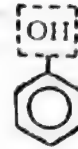
Biotransformarea decurge, de cele mai multe ori, după o *cinetică exponențială, de ordinul I*, dependentă de cantitatea de medicament. Concentrația realizată de dozele uzuale este mult inferioară celei necesare saturării enzimelor, ceea ce face ca reacțiile biochimice să nu fie limitate. Cîteva substanțe, de exemplu alcoolul etilic, sînt metabolizate după o *cinetică de ordinul 0*, cu ritm constant, independent de cantitatea de substrat. Pentru anumite medicamente — dicumarol, fenitoină, salicilați — metabolizarea se face după o cinetică de ordinul I pentru dozele relativ mici, și după o cinetică de ordinul 0, cu o viteză scăzută, pentru dozele mari, care saturează enzimele metabolizante.



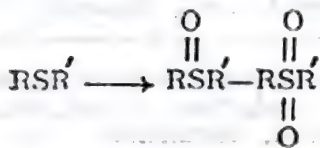
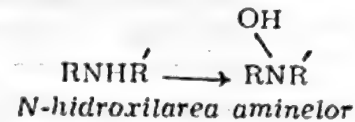
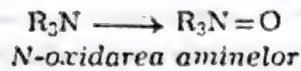
## PRINCIPALELE REACȚII DE METABOLIZARE A MEDICAMENTELOR



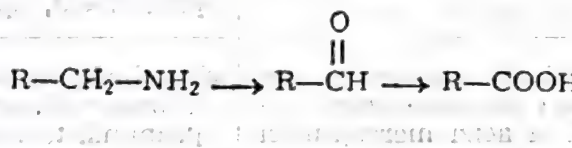
*hidroxilare alifatică*



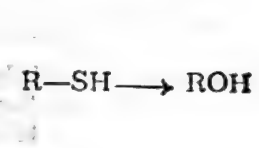
*hidroxilare aromatică*



*S-oxidare*

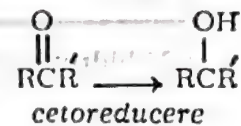
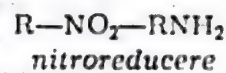
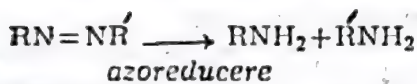


*dezaminare oxidativă*

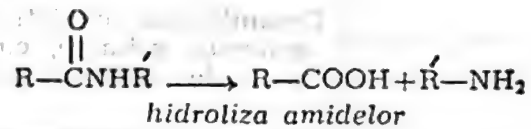
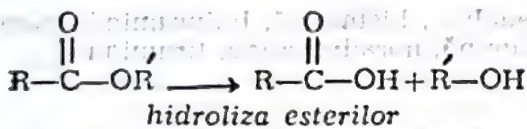


*desulfurare*

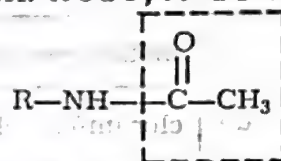
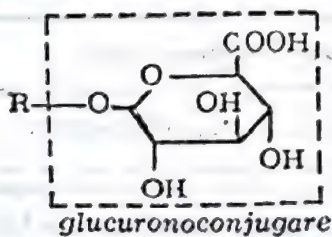
## I. Reacții oxidative



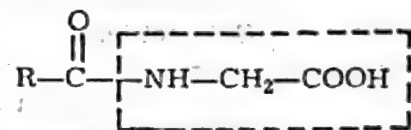
## II. Reacții de reducere



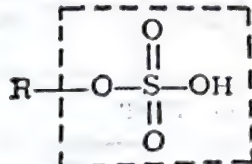
## III. Reacții de hidroliză



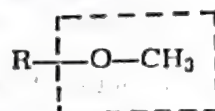
*acetilconjugare*



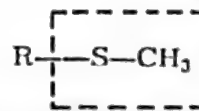
*glicinoconjugare*



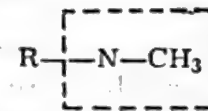
*sulfoconjugare*



*O-metilare*



*S-metilare*



*N-metilare*

## IV. Reacții de conjugare



REAȚII METABOLICE CATALIZATE DE ENZIMELE MICROZOMIALE  
ȘI MEDICAMENTELE BIOTRANSFORMATE ASTFEL

|  | Reacția metabolică  | Medicamentele  |
|--|---|--|
| Oxi-<br>dări                                 | N-dezalchilarea aminelor secundare și terțiare                                    | aminofenazonă, clorpromazină, codeină, imipramină, lidocaină, metamfetamină, morfină, petidină, probenecid, tioridazină                    |
|  | O-dezalchilarea eterilor cu formare de alcooli                                    | codeină (→ morfină), fenacetină (→ paracetamol), griseofulvină, papaverină   |
|  | Hidroxilare alifatică a catenelor alchilice cu formare de alcooli                 | amfetamină, amobarbital, chinidină, fenilbutazonă, imipramină, pentazocină, probenecid, spironolactonă, tiopental                          |
|  | Hidroxilare aromatică cu formare de fenoli, dioli, cateholi și acizi mercapturici | chinidină, clorpromazină, fenacetină, fenilbutazonă, fenitoină, fenobarbital, imipramină, testosteron, warfarină                           |
|  | N-oxidarea aminelor terțiare  | clorpromazină, difenhidramină, guanetidină, imipramină, nicotină, nicotinamidă; activarea unor carcinogeni                                 |
|  | N-hidroxilarea aminelor   | dapsonă, fenacetină, uretan  |
|  | S-oxidare   | clorpromazină, perfenazină, spironolactonă, tioridazină  |
|  | Dezaminarea oxidativă a aminelor primare, cu formare de aldehide sau cetone       | adrenalină, histamină, imipramină, metamfetamină, noradrenalină, tiramină  |
|  | Desulfurare   | metisazonă, tiopental (→ pentobarbital)  |
|  | S-demetilare  | metiltiopurină (→ mercaptopurină)  |
| Redu-<br>ceri                                | Nitroreducere cu formare de amine   | cloramfenicol, niclosamidă, nitrazepam   |
|  | Cetoreducere cu formare de alcooli  | aldosteron, cloralhidrat, cortizon (→ hidro cortizon), prednison (→ prednisolon), testosteron, warfarină                                   |
| Dehalogenare                                 |   | metoxifluran, idoxuridină, DDT   |
| Glucuronoconjugare cu formare de glucuronizi |   | acid acetilsalicilic, acid salicilic, acid nicotinic, cloralhidrat, cloramfenicol, fenacetină, meprobamă, morfină, paracetamol, probenecid |



**TABELUL IV**

**REAȚII METABOLICE CATALIZATE DE ENZIMELE NEMICROZOMIALE  
ȘI MEDICAMENTELE BIOTRANSFORMATE ASTFEL**

|                | Reacția metabolică                          | Medicamentul   |
|----------------|---|--|
| Oxi-<br>dări   | Oxidarea alcoolilor și aldehidelor          | cloralhidrat, etanol, retinol  |
|                | Oxidarea monoaminelor                       | 5-hidroxitriptamină  |
|                | Oxidarea purinelor                          | 6-mercaptopurină, 6-tioguanină   |
| Hidro-<br>liză | Hidroliza esterilor                         | acid acetilsalicilic (→ acid salicilic), cloramfenicol palmitat (→ cloramfenicol), heroină (→ morfină), hidroclortizon hemisuccinat (→ hidroclortizon), petidină, prednisolon fosfat (→ prednisolon), reserpină, suxametoniu |
|                | Hidroliza amidelor                          | izoniazidă, lidocaină, procainamidă  |
| Transulfurare  |   | cianură  |
| Conju-<br>gări | Acetilconjugarea aminelor și hidrazinelor   | aminofenazonă, hidralazină, histamină, izoniazidă, PAS, sulfamide  |
|                | O-, S- și N-metilarea aminelor și fenolilor | adrenalină, chinidină, estradiol, histamină, nicotinamidă, noradrenalină, tiouracil  |
|                | Sulfoconjugarea fenolilor                   | cloramfenicol, steroizi  |
|                | Glicinoconjugarea acizilor carboxilici      | acid nicotinic, acid salicilic   |
|                | Glutationconjugare                          | detoxifierea unor epoxizi  |
|                | Sinteza de ribonucleotide și ribonucleozide | 6-mercaptopurină   |

## 1.2. ABSORBȚIA, DISTRIBUȚIA ȘI ELIMINAREA MEDICAMENTELOR

Medicamentele, administrate pe diferite căi, se absorb și ajung în sânge. În continuare ele se distribuie către țesuturile unde acționează, către organele de epurare — mai ales ficat și rinichi —, eventual către țesuturile de depozitare. Ultimul act, epurarea, cuprinde, în proporții diferite, procese de biotransformare chimică și de excreție.



### 1.2.1. CĂILE DE ADMINISTRARE ȘI ABSORBȚIA MEDICAMENTELOR

Medicamentele pot fi înghițite, adică administrate pe cale orală sau internă, în vederea absorbției lor din tubul digestiv, mai ales din intestin — absorbție enterală. Ele pot fi injectate direct în mediul intern — subcutanat, intramuscular, intravenos etc. — adică administrate parenteral.

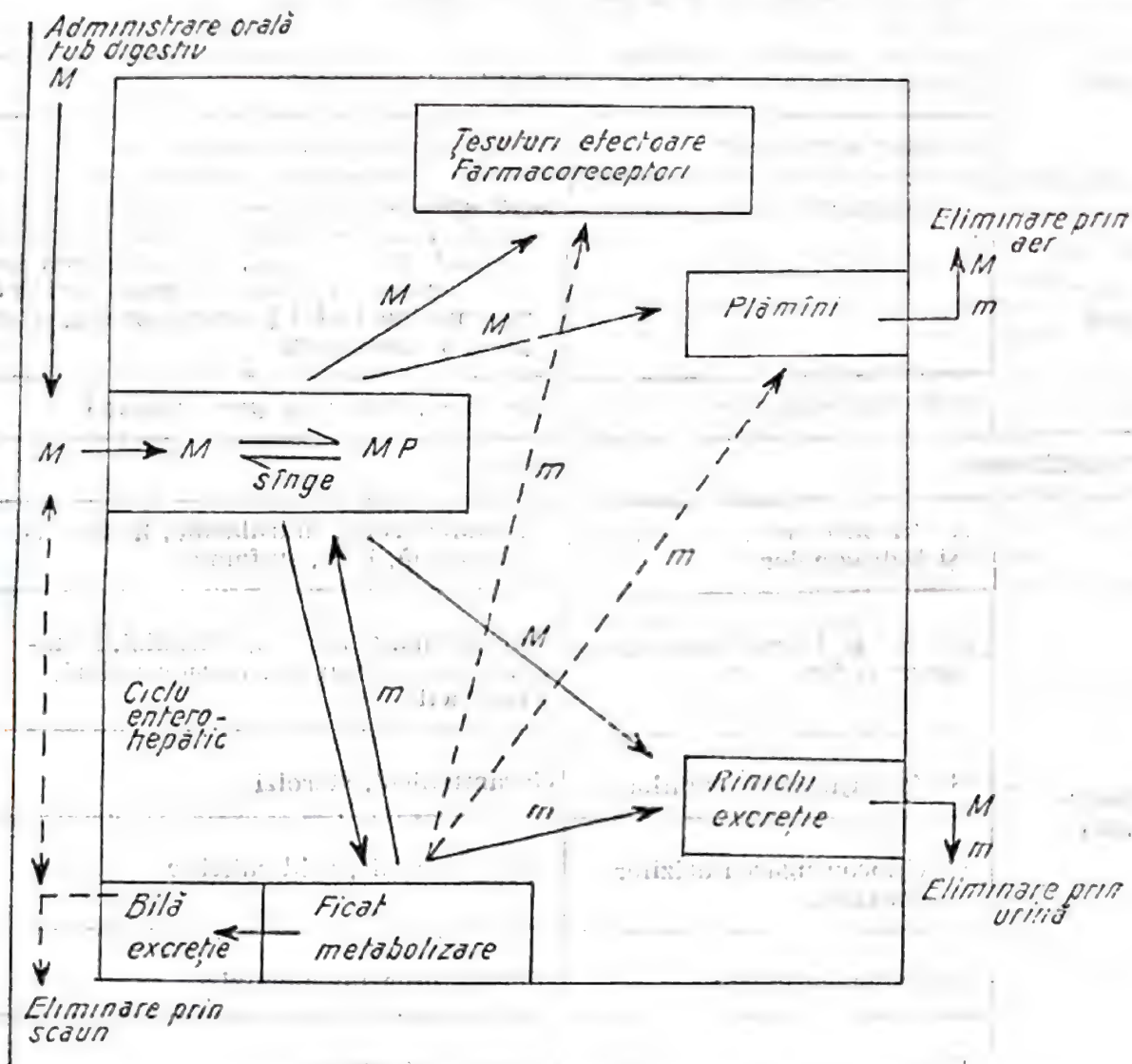


Fig. 2. — Dispoziția medicamentelor sau ciclul farmacocinetic în organism (schematic):

M — medicament; MP — medicament legat de proteine; m — metaboliți ai medicamentului.

De asemenea ele pot fi aplicate pe diferite epiteli — mucoase, piele. Alegerea căii de administrare potrivite, în funcție de comportarea farmacocinetică și de situația clinică, este foarte importantă pentru obținerea rezultatelor terapeutice scontate.

Prin administrarea pe diferite căi se urmărește fie absorbția substanței active, deci realizarea de acțiuni sistemice sau generale, fie realizarea de acțiuni locale sau topice. Absorbția presupune trecerea prin membrane, fiind condiționată de liposolubilitate și de gradul redus de ionizare. Dintre



TABELUL V

**PRINCIPALII FACTORI CARE POT MODIFICA ABSORBȚIA  
MEDICAMENTELOR**

| Factori favorizanți<br>ai absorbției  | Factori care îngreuează<br>absorbția  |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>— Soluția apoasă</li> <li>— Concentrația mare</li> <li>— Circulația bogată la locul absorbției</li> <li>— Suprafața mare de absorbție (plămâni, intestin)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>— Soluția uleioasă, suspensia, forma solidă</li> <li>— Diluția mare</li> <li>— Circulația săracă la locul absorbției</li> <li>— Suprafața limitată de absorbție</li> </ul> |

factorii care, în general, favorizează absorbția sînt: prezentarea medicamentului în soluție apoasă, concentrația mare de medicament, circulația bogată la locul absorbției și suprafața mare de absorbție (de exemplu, vilozitățile intestinale sau alveolele pulmonare).

### 1.2.1.1. ADMINISTRAREA PE CALE ORALĂ

Calea orală, cea mai larg folosită, are avantajul comodității și al posibilității de autoadministrare.

Parte din medicamente, cele liposolubile și cele ionizate în proporție mică, încep să se *absoarbă* încă *din stomac*. Acizii slabi — de exemplu, salicilații, diazepamul, care disociază puțin în mediul acid, tind să se absoarbă din stomac, pe cînd bazele slabe, mult disociate, nu se pot absorbi. În cazul administrării sistemice de baze slabe, cantități relativ mari trec din circulație (unde pH-ul este slab alcalin) în sucul gastric (pH intens acid), simulînd un proces de secreție. Aceste reguli generale pot fi însă interferate prin intervenția unor factori adiționali. Aspirina, de exemplu, care, ca acid slab, ar trebui să se absoarbă bine din stomac în prezența sucului intens acid, se absoarbe mai bine cînd pH-ul mediului gastric este crescut, deoarece este mai solubilă sub formă de sare.

*Locul principal de absorbție este intestinul*, datorită suprafeței mari, vascularizării bogate, pH-ului relativ apropiat de neutralitate și prezenței unor sisteme solubilizante. Substanțele acide cu un  $pK_a > 3$  și cele bazice cu un  $pK_a < 7,8$  — grupe în care sînt cuprinse multe medicamente — se absorb bine, deoarece prezintă o proporție semnificativă de molecule nedisociate la pH-ul intestinal (pH-ul suprafeței mucoasei este de 5,3, cel al conținutului intestinal ceva mai mare). Substanțele complet ionizate — de exemplu majoritatea compușilor cuaternari de amoniu (curarizantele, butilscolopamina, guanetidina etc.) — se absorb în proporție mică. La fel se comportă moleculele neutre insolubile în grăsimi, de exemplu sulfoguanidina.

Pentru anumite substanțe de tip fiziologic sau analogi ai acestora — ioni organici, aminoacizi, vitamine, baze purinice și pirimidinice, zaharuri — absorbția se datorește intervenției unor mecanisme transportoare spe-





cializate. Urme de macromolecule pot trece din tubul digestiv în sînge prin pinocitoză sau fagocitoză macrofagică.

O multitudine de factori pot influența absorbția medicamentelor administrate pe cale internă. Unii țin de *funcționalitatea tractului gastrointestinal*, alții de *medicament* — substanța activă și/sau forma farmaceutică.

Modificarea *motilității* stomacului și intestinului prin alimente, medicamente sau în diferite stări patologice pot avea drept consecință favorizarea sau micșorarea absorbției. Astfel, întîrzierea golirii stomacului face ca medicamentele să ajungă mai tîrziu în intestin, întîrziind absorbția la acest nivel. Tranzitul intestinal rapid scade absorbția, fenomen semnificativ clinic mai ales pentru substanțele greu absorbabile sau cu o disponibilitate farmaceutică variată (de exemplu guanetidina sau digoxina). *Alimentele* micșorează uneori absorbția medicamentelor, intervenind fie prin încetinirea mișcării către intestin, fie prin interferarea contactului cu mucoasa, fie prin formarea de complexe greu absorbabile. Unele medicamente sînt inactivate de acidul clorhidric din stomac (de exemplu penicilina G) sau de enzimele digestive (de exemplu insulina sau heparina). Altele sînt inactivate parțial sau total de către flora intestinală sau de enzimele din mucoasa intestinală (de exemplu izoprenalina). O serie de substanțe se absorb, dar — ajunse prin circulația portală în ficat — sînt metabolizate în proporție mare încă de la primul pasaj (de exemplu lidocaina și, în măsură mai mică, morfina și propranololul).

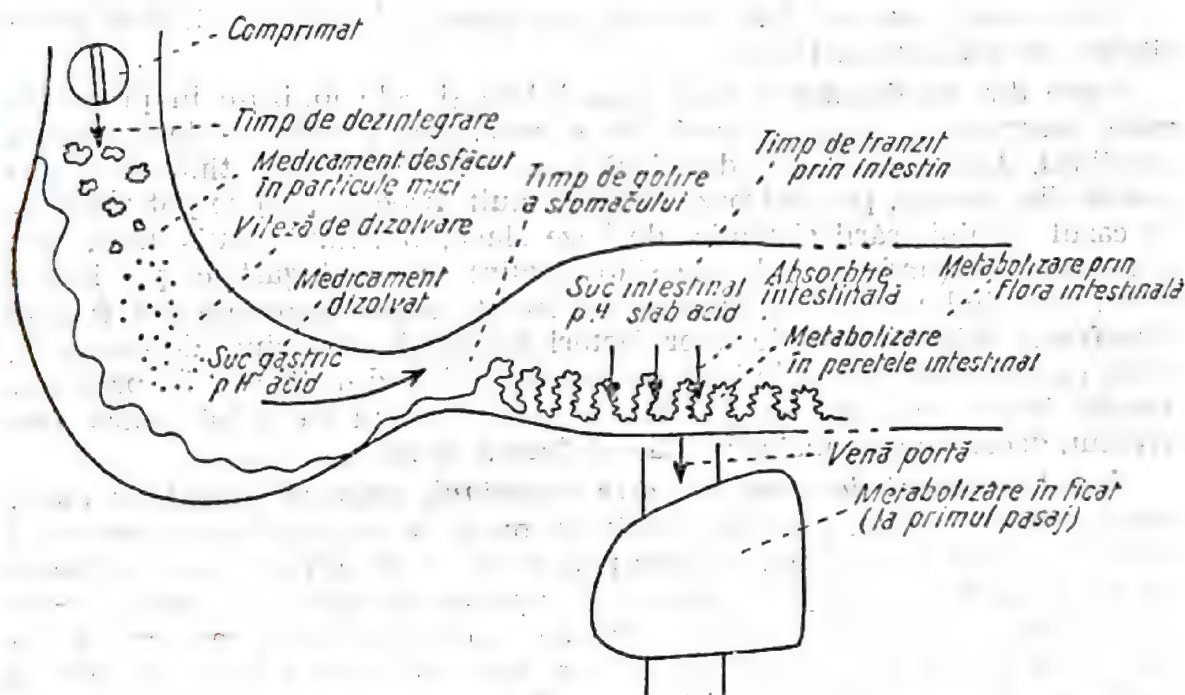


Fig. 3. — Procese care influențează disponibilitatea medicamentelor administrate oral.

Prezentarea medicamentului, care include atât substanța activă cît și forma farmaceutică, are mare importanță pentru absorbție, determinînd disponibilitatea farmaceutică, adică disponibilul de molecule active pentru procesul de absorbție. Această disponibilitate poate fi deosebită pentru diferite preparate comerciale, cantitatea de substanță activă absorbită fiind



inegală pentru cantități egale de substanță cuprinsă în unitatea de doză (comprimat, capsulă etc.). *Inechivalența farmaceutică* determină o *inechivalență terapeutică*, de unde semnificația mare a calității medicamentului în forma sa finită. Disponibilitatea farmaceutică, care ține de medicament, adăugată variațiilor individuale în dispoziția farmacocinetică — absorbție,

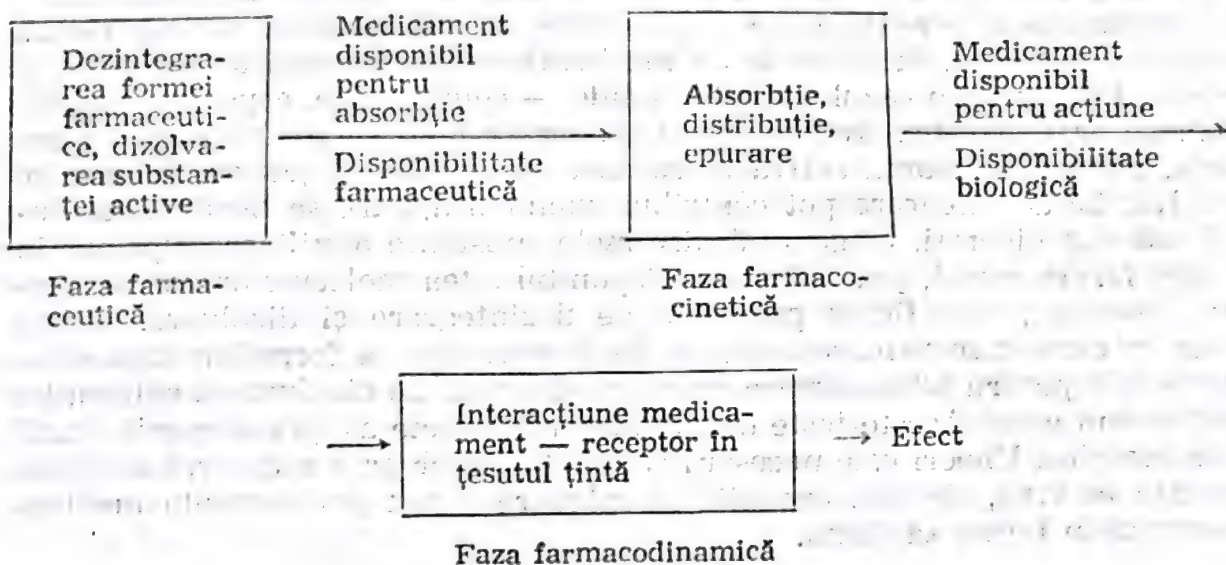


Fig. 4. — Fenomenele care urmează administrării unui medicament (după ARIENS E. J. — *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1974, 16, 1—2, 516).

distribuție și epurare (mai ales metabolizare) — explică variațiile mari de *biodisponibilitate*, adică de concentrație a medicamentului la locul de acțiune. Semnificația clinică a diferențelor de biodisponibilitate apare evidentă mai cu seamă pentru substanțele cu indice terapeutic mic, la care doza eficientă maximă este apropiată de doza toxică, cum este cazul digoxinei sau chinidinei.

Solubilitatea substanței active poate fi influențată de *dimensiunile particulelor și forma cristalină*. Solubilitatea, respectiv absorbția medicamentelor puțin solubile, pot fi crescute considerabil prin reducerea dimensiunilor particulelor — așa-numitele *pulberi micronizate* cuprind particule foarte fine, de 2—5 micrometri. Astfel, a fost îmbunătățită absorbția unor medicamente ca griseofulvina, spironolactona, unele fenotiazine, medroxiprogesteronul acetat, fluocinolona acetonid, ciclotiazida, glutetimida, nitrofurantoina, cloramfenicolul, acidul acetilsalicilic. Forma și structura cristalină sînt uneori diferite, în funcție de modul în care au fost sintetizate moleculele de medicament. Există posibilitatea existenței de forme alternative (polimorfism). Astfel, au fost descrise: o formă instabilă, de obicei cea mai solubilă, dar inutilizabilă farmaceutic; o formă intermediară, bine solubilă și de stabilitate mijlocie — formă metastabilă, având joasă ca disponibilitate; o formă stabilă, mai puțin solubilă. Păstrarea prea îndelungată a medicamentului, preparat în forma metastabilă, duce uneori la transformarea în forma stabilă, cu micșorarea considerabilă a disponibilității. Polimorfismul este important în cazul barbituricelor, sulfamidelor și al unor compuși steroidici. Alte medicamente, de exemplu cloramfenicolul palmitat sau stearat, sînt mult mai solubile în stare amorfă



decît în stare cristalină. Prezentarea sub formă de sare poate conferi, de asemenea, o solubilitate mai mare. Astfel, tolbutamida sodică, sarea sodică a acidului acetilsalicilic, unele săruri de chinidină, au o disponibilitate superioară, datorită dizolvării mai rapide în sucurile din stomac și intestin.

Forma farmaceutică este un alt factor important pentru disponibilitate. În general, medicamentele în soluții apoase au o disponibilitate superioară celor în suspensie. Problemele de inechivalență farmaceutică sînt cel mai frecvent întîlnite în cazul formelor solide — comprimate, capsule — administrate oral. Acestea trebuie astfel preparate încît să se *dezintegreze* repede, punînd substanța activă în contact cu sucurile digestive, în care se dizolvă. La dezintegrare pot contribui excipienții, care se *dizolvă*, se umflă sau sînt digerați. În general, diversele substanțe auxiliare, cuprinse în forma farmaceutică, pot influența disponibilitatea moleculelor active pentru absorbție, modificînd procesele de dezintegrare și dizolvare. Există teste *in vitro* care urmăresc viteza de dezintegrare a formelor farmaceutice solide pentru administrare orală, ca și viteza de dizolvare a substanței active conținute. Aceste teste dau indicații indirecte asupra disponibilității farmaceutice. Uneori este necesară completarea lor prin evaluarea disponibilității *in vivo*, singura capabilă să măsoare direct performanța medicamentului în forma sa finită.

TABELUL VI

MEDICAMENTE PENTRU CARE AU FOST SEMNALATE DIFERENȚE  
ÎN BIODISPONIBILITATEA DIFERITELOR PREPARATE COMERCIALE

|   |  |
|---|--|
| Acetazolamidă                               | Imipramină                                   |
| Acid acetilsalicilic                        | Nitrofurantoină                              |
| Aminofilină                                 | Oxitettracilină                              |
| Cloramfenicol                               | Pencilină V                                  |
| Clorpromazină                               | Prednison                                    |
| Cortizon acetat suspensie (injectabil)      | Probenecid                                   |
| Dicumarol                                   | Tetracilină                                  |
| Digoxină                                    | Tiroidă                                      |
| Etosuximidă                                 | Tolbutamidă                                  |
| Fenilbutazonă                               | Triamcinolon acetamid suspensie (injectabil) |
| Hidrocortizon acetat suspensie (injectabil) | Trimetadionă                                 |
|   | Warfarină                                    |

Anumite medicamente, care fie sînt inactivate de aciditatea gastrică, fie provoacă iritație puternică a mucoasei, se pot administra sub formă de comprimate sau capsule *enterosolubile*. Acestea sînt acoperite cu un înveliș relativ insolubil la un pH mic (de exemplu acetoftalat de celuloză), dar care se dizolvă la pH-ul mai ridicat din intestin. Formele enterosolubile trebuie preparate cu grijă, deoarece există posibilitatea de a rezista la dizolvare chiar în intestin, neasigurînd o disponibilitate convenabilă. Alte forme farmaceutice — comprimate sau capsule — realizează eliberarea lentă a substanței active, absorbția intestinală și consecutiv efectul, fiind lente și prelungite. Asemenea preparate „retard” se obțin fie prin acoperirea granulelor de medicament (cuprinse în capsule) cu învelișuri



care se dizolvă mai repede sau mai încet, fie prin polistratificarea comprimatelor, straturi de substanță activă alternând cu straturi de înveliș inactiv, care se dizolvă treptat. De multe ori, dizolvarea medicamentelor, administrate oral în forme retard, este inegală, existînd riscul absorbției rapide a unei cantități prea mari de substanță activă, cu consecințe toxice, sau cel al absorbției slăbe, cu ineficacitate terapeutică. În condițiile tehnice farmaceutice actuale, aceste preparate oferă rareori avantaje față de modul obișnuit de administrare, iar prețul este ridicat.

#### 1.2.1.2. ADMINISTRAREA SUBLINGUALĂ

Comprimatele sublinguale se desfac și eliberează substanța activă, în vederea absorbției prin mucoasa de sub limbă. Pe această cale se pot administra numai medicamente bine solubile în grăsimi, care traversează cu ușurință membranele celulare. Ea asigură o absorbție rapidă a moleculelor active, care *trec direct în circulația generală*, fără a ajunge întâi în ficat, ca în cazul absorbției din intestin. Calea perlinguală este avantajoasă pentru nitroglicerină, care se absoarbe și acționează foarte rapid, cerință indispensabilă opririi în timp cât mai scurt a accesului anginos. De asemenea se pot administra în acest fel unii steroizi, vulnerabili la acidul clorhidric și repede inactivați în ficat, atunci cînd se administrează oral — de exemplu metiltestosteronul.

#### 1.2.1.3. ADMINISTRAREA RECTALĂ

Introducerea medicamentelor în rect, sub formă de supozitoare sau de clisme, urmărește efecte locale sau efecte sistemice. Absorbția este relativ *lentă* și uneori *inegală*, dar *ficatul este evitat* (vene hemoroidale inferioare și mijlocie nu drenează în circulația portală). Calea rectală se recomandă — pentru efectele sistemice — atunci cînd administrarea orală nu este posibilă, datorită vomei sau altor tulburări gastrointestinale, cînd medicamentul este puternic iritant pentru mucoasa gastrică, sau cînd este inactivat de sucurile digestive. Dintre medicamentele folosite pe această cale sînt antivomitivale, la bolnavii cu vărsături severe, sau aminofilina, la astmaticii care nu o suportă pe cale orală.

#### 1.2.1.4. ADMINISTRAREA PRIN INJECTARE

Administrarea prin injectare, sau *parenterală*, asigură o *absorbție mai rapidă și completă* (comparativ cu administrarea orală), fiind avantajoasă în situații de urgență. Ea este posibilă și pentru bolnavii care nu cooperează. Tehnica administrării este însă mai complicată, implică asepsia, necesită de multe ori personal calificat, iar injecțiile sînt de regulă neplăcute pentru bolnavi.

Medicamentele *injectate subcutanat* sau *intramuscular* difuzează local în țesutul conjunctiv, apoi trec în sînge, moleculele relativ mici (greutate moleculară sub 3 000) fiind preluate direct de capilare, cele mai voluminoase (greutate moleculară peste 20 000) trecînd, la început, în limfatice. Viteza absorbției depinde, în primul rînd, de fluxul sanguin, care este relativ bogat în mușchi (0,02—0,07 ml/g și min, sau mai mult în efortul



muscular), ceva mai slab sub piele. În general, absorbția din mușchi se face în decurs de 15—30 minute, puțin mai mult pentru calea subcutanată. Masajul local, căldura, substanțele vasodilatatoare, hialuronidaza, grăbesc absorbția, pe cînd imobilizarea, răcirea locală, aplicarea unui garou proximal, vasoconstrictoarele o întîrzie.

Medicamentele se introduc subcutanat sau intramuscular sub formă de soluție sau suspensie, astfel că fiolele conțin, de regulă, pe lîngă substanța activă, solvenți, emulgatori, tampoane etc. Ca și pentru administrarea orală, există uneori probleme de *disponibilitate* a moleculelor active pentru absorbție — semnalate pentru unele preparate de diazepam, clordiazepoxid sau fenitoină, care injectate intramuscular se absorb incomplet și inegal.

Soluțiile uleioase sau suspensiile microcristaline în apă, injectate în mușchi, formează depozite locale, din care substanța activă se dizolvă treptat în lichidul extracelular, de unde este preluată de sînge. Se realizează astfel *preparate de depozit*, sau preparate *retard*, cu acțiune lentă și prelungită. Un exemplu este benzatinpenicilina, care injectată intramuscular, sub formă de suspensie, eliberează lent, prin hidroliză, penicilină G solubilă; nivelurile sanguine de antibiotic fiind relativ joase, dar active timp îndelungat. Insulinele lente, formate din microcristale de zinc-insulină, sînt un alt exemplu de preparate *retard*, injectabile subcutanat. O altă modalitate de a asigura efect prelungit constă în implantarea sub piele de *pelete*, în care sînt încorporate diferite substanțe active — de exemplu testosteron sau alți hormoni.

Injectiile subcutanate sînt relativ dureroase (inervația senzitivă este bogată), cele intramusculare profunde mai puțin. Nu se pot injecta soluții iritante — hipotone, hipertone, prea acide sau alcaline — deoarece sînt dureroase și pot provoca necroză locală sau abcese sterile. Complicațiile infecțioase sînt mai frecvente pentru injectiile intramusculare, cele mai grave fiind infecțiile cu anaerobi, favorizate de substanțele vasoconstrictoare. Injectarea intravenoasă accidentală este posibilă mai ales pentru calea intramusculară.

Medicamentele pot fi introduse direct în circulație, prin *injectarea intravenoasă*. Aceasta este cea mai rapidă cale de pătrundere în organism, avantaj important atunci cînd se urmărește un efect de urgență. Doza administrată poate fi *controlată exact*. La nevoie, perfuzia continuă, picătură cu picătură, poate asigura un nivel sanguin constant timp îndelungat și permite introducerea de cantități mari de lichid.

Acțiunea iritantă este, în general, mai bine suportată pentru injectiile intravenoase (în comparație cu cele subcutanate, intramusculare sau cu administrarea orală), datorită diluării prin sînge și efectului tampon al acestuia. Iritarea poate fi însă, ocazional, cauză de flebită locală sau de durere și infiltrație a țesutului perivenos (atunci cînd acul nu este inserat corect).

Injectarea prea rapidă poate provoca *reații adverse*, datorită invadării bruște a inimii și chemoreceptorilor aortici și sinocarotidieni de concentrații mari de medicament; de aceea se recomandă ca *introducerea în circulație să se facă în cel puțin un minut*, timp necesar unui circuit complet al sîngelui. Alte accidente posibile sînt reacțiile anafilactice (uneori de mare gravitate), emboliile (suspensiile și emulsiile obișnuite nu se injectează intravenos), reacțiile hemolitice, frisonul și reacțiile febrile (datorite



prezenței în soluție de pirogeni bacterieni lipopolizaharidici). Cantitățile excesive de lichid pot crește presiunea arterială și declanșa o insuficiență cardiacă.

*Injectarea intraarterială* este rezervată pentru substanțele radioopace folosite în vederea diagnosticului radiologic. De asemenea, în situații de excepție se pot injecta regional substanțe citotoxice (la nivelul extremităților sau ficatului, purtătoare de tumoră canceroasă) sau metaboliți protectori (de exemplu pentru măduva hematopoietică). Riscurile acestei căi sînt tromboza, spasmul arterial, ischemia acută a țesuturilor irigate de artera respectivă (în plus față de riscurile generale ale introducerii direct în sînge).

*Injectiile în seroase* se folosesc foarte rar. *Injectarea intraperitoneală*, de exemplu, poate servi, ocazional, pentru introducerea de substanțe citotoxice sau radioizotopi la bolnavii cu tumori abdominale și ascită. Este necesară grijă deosebită, considerînd durerea provocată de injecție (se face anestezie locală), ca și riscul infecțiilor și formării de aderente.

*Injectiile intrarahidiene* sau intratecale constau în introducerea soluției medicamentoase, printre vertebre ( $L_2-L_5$ ), în spațiul subarahnoidian. Soluția se amestecă obișnuit cu lichidul cefalorahidian, pentru a evita concentrații și volume prea mari. Astfel se realizează *rahianestezia* sau anestezia spinală. Cînd leucemia a cuprins sistemul nervos central se poate injecta intrarahidian metotrexat. *Injectarea intraventriculară* este un procedeu de excepție, folosit uneori pentru administrarea de citotoxice în tumorile cerebrale sau de antivirolice în encefalitele virotice acute.

#### 1.2.1.5. ADMINISTRAREA PRIN INHALAȚIE

Gazele ajung în plămîni prin inhalare. Astfel se administrează anestezicele generale, lichide volatile sau gaze. Aceste substanțe au molecule de dimensiuni mici și sînt bine solubile în lipide, traversînd cu ușurință bariera alveolo-capilară, care este subțire și are suprafața foarte mare. Echilibrarea concentrațiilor alveolară și sanguină se face foarte repede, absorbția fiind *masivă*. Efectul se instalează într-un timp aproape tot atît de scurt ca pentru injectarea intravenoasă.

*Aerosolii* se administrează de asemenea prin inhalație. Particulele lichide sau solide se depun pe tot parcursul căilor respiratorii, în funcție de dimensiunile lor — particulele mai mari de 10 microni rămîn aproape în totalitate pe mucoasa nazală, cele mai mici de 2 microni ajung în bronhiolă și alveole. Oprirea voluntară a respirației, după inhalare, favorizează depunerea pe pereții bronhiolo-alveolari. Substanța activă, ajunsă în alveole, se poate dizolva și absorbi în proporție mare, provocînd efecte generale, chiar fenomene toxice. Un exemplu de medicament administrat în aerosoli este izoprenalina, care acționează bronhodilatator, dar are și efecte sistemice, cardiace și nervos centrale.

#### 1.2.1.6. APLICAREA LOCALĂ PE MUCOASE ȘI PIELE

Medicamentele pot fi aplicate pe mucoase — conjunctivală, orală, nazală, faringiană, rectală, uretrală, vezicală, vaginală — de obicei pentru efecte locale. Rareori se urmăresc efecte sistemice — de exemplu în cazul



aplicării de preparate de hormon antidiuretic pe mucoasa nazală sau la cocainomanii care prizează toxicul. Soluțiile concentrate pot fi cauză de efecte toxice generale, absorbindu-se în proporție mare mai ales când mucoasa este inflamată.

*Aplicarea pe piele* permite pătrunderea lentă a substanțelor bine solubile în grăsimi, cele hidrosolubile fiind oprite de stratul extern, cornos. Folosirea unui vehicul uleios și fricționarea locală favorizează absorbția. Pansamentele ocluzive ușurează pătrunderea prin piele. Lezarea pielii și inflamația măresc de asemenea absorbția. De regulă, aplicarea pe piele realizează *efecte locale*, dar în condițiile unei absorbții crescute pot apărea chiar reacții adverse cu caracter toxic.

### 1.2.2. DISTRIBUȚIA MEDICAMENTELOR ÎN ORGANISM

Medicamentele, ajunse în sânge, se distribuie în organism în funcție de proprietățile lor fizico-chimice și de diferiți factori fiziologici. Unele rămân în majoritate în *sistemul vascular*, altele se distribuie în *compartimentul extracelular*, altele trec și în *celule*, distribuindu-se în toate cele 3 compartimente — intravascular, extracelular, intracelular. Distribuirea este fie uniformă, fie neuniformă, caracterizată prin acumularea în anumite țesuturi.

*Suprafața mare a endoteliului capilar* face ca moleculele liposolubile să treacă repede în țesuturi, traversând prin difuziune membranele celulelor endoteliale. Existența spațiilor dintre celulele endoteliale, a porilor apoși de dimensiuni relativ mari, ca și presiunea hidrostatică a sîngelui, fac posibilă traversarea și de către mare parte din moleculele hidrosolubile — substanțele hidrosolubile cu greutate moleculară pînă la 50 000 pot trece prin spațiile apoase ale peretelui capilar (reprezentînd circa 2% din suprafața totală a acestuia). Macromoleculele pătrund însă lent și foarte limitat în țesuturi, fiind probabil transportate prin pinocitoză.

Ficatul, rinichii și creierul reprezintă situații de excepție. Capilarele ficatului și cele glomerulare sînt foarte permeabile. În ficat, sîngele vine în contact aproape direct cu celulele parenchimatoase, ceea ce ușurează schimburile și permite chiar macromoleculelor să părăsească cu ușurință vasele. Membrana *capilarelor glomerulare* este prevăzută cu pori largi, care permit filtrarea și trecerea în urină a moleculelor relativ mari (dar nu a macromoleculelor). Invers, în cazul *sistemului nervos central*, trecerea din sânge în țesut se face cu greutate, datorită așa-numitei *bariere hematoencefalice*, formată din celulele endoteliale, puțin permeabile, ale pereților capilari, la care se adaugă astrocitele, care se interpun ca niște manșoane protectoare; intervine, în plus, teaca mielinică, care întîrzie pătrunderea medicamentelor în substanța albă. În general, pot pătrunde în creier medicamentele liposolubile, dar difuzarea moleculelor polare, hidrosolubile — de exemplu penicilinele sau tubocurarina și alți compuși cuaternari de amoniu — este mult limitată. Anumite molecule polare pot traversa bariera hematoencefalică folosind mecanisme transportoare active specifice (pentru glucoză și alte hexoze, pentru aminoacizi și acizii carboxilici, respectiv pentru anumite medicamente analoage acestor compuși fiziologici). Compartimentul care cuprinde lichidul cefalorahidian este de ase-



menea înconjurat de o membrană lipofilă, formată din pereți endoteliali și celule epiteliale — *plexul coroid* — care reprezintă o barieră pentru trecerea medicamentelor. Plexul coroid posedă mecanisme transportoare active de eliminare a substanțelor polare. Permeabilitatea barierei hematoencefalice și a celei dintre sânge și lichidul cefalorahidian poate fi crescută în bolile inflamatorii ale creierului și în meningite.

Traversarea *placentei* se conformează regulilor generale ale trecerii prin membrane. Placenta la termen, subțiată, are o permeabilitate crescută și posedă sisteme transportoare, care ușurează trecerea medicamentelor de la mamă la făt. Particularitățile circulației fetale (cele două jumătăți ale inimii lucrează în paralel) fac ca echilibrul între țesuturile fetale și sângele matern să se realizeze relativ lent.

*Perfuzia țesuturilor cu sânge și masa tisulară* sînt alți factori importanți pentru distribuție. Ficatul, rinichii, inima și creierul, organe cu circulație foarte bogată, primesc majoritatea cantității de medicament în primele minute de la injectarea intravenoasă. În mușchi, diferite viscere, piele, țesutul gras, echilibrarea concentrației medicamentului necesită un timp mai îndelungat, variind de la cîteva minute la cîteva ore. Medicamentul, care la început se acumulează într-un anumit țesut datorită transportului preferențial prin cantitatea mare de sânge, se poate *redistribui* ulterior către țesuturi mai sărac vascularizate, pe măsura recirculării sîngelui, pînă la realizarea unui echilibru stabil al concentrației în sânge și țesuturi.

Multe medicamente se *leagă*, mai mult sau mai puțin, de *proteinele plasmaticе*. În forma legată ele nu pot difuza în țesuturi, deci sînt inactive și nu pot filtra glomerular, deci nu se elimină renal. În realitate, de multe ori, legarea de proteine nu limitează difuzarea tisulară și eliminarea, deoarece este un fenomen reversibil, foarte dinamic, forma liberă fiind în echilibru cu cea legată; pe măsura consumării moleculelor libere, medicamentul se desface de pe proteine, asigurînd un nivel constant de molecule libere. Cinetica poate fi influențată de procesul de legare numai atunci cînd sînt îndeplinite următoarele condiții:

- o proporție mare de molecule legate de proteine, care să depășească 80%, ceea ce corespunde stocării în plasmă a peste 26% din cantitatea totală de medicament (42%, 59% și 78% pentru proporții de legare de 90%, 95%, respectiv 98%);

- o distribuție limitată a medicamentului, ceea ce determină stocarea de cantități mari de plasmă;

- o afinitate pentru proteinele plasmaticе superioară afinității pentru alte țesuturi, ceea ce asigură reținerea moleculelor în sânge.

Unele dintre medicamentele acide, mult ionizate în plasmă, îndeplinesc aceste condiții. Exemple sînt fenilbutazona sau warfarina (un anticoagulant cumarinic), care se fixează de albumina plasmatică în proporție de peste 98%, se distribuie limitat în țesuturi și au o afinitate superioară pentru proteinele plasmaticе.

Cinetica acestor medicamente variază cu doza — de exemplu, pentru dozele terapeutice obișnuite fenilbutazona se fixează aproape în totalitate de proteinele plasmaticе, persistînd timp de cîteva zile în plasmă, pe cînd dozele terapeutice mari, depășind capacitatea maximală de legare a albu-



minei, realizează o cantitate relativ mare de molecule libere în plasmă, care difuzează în câteva ore în ţesuturi şi se elimină.

Categoria de medicamente de mai sus poate da naştere la fenomene de *competiţie* pentru legarea de proteine, cu consecinţe farmacocinetice şi farmacodinamice. Deplasarea de pe proteine a moleculelor unui medicament de către moleculele altui medicament provoacă, în acest caz, creşterea concentraţiei formei libere în plasmă (prin deplasarea de pe proteine), scăderea concentraţiei sanguine totale (moleculele, devenite libere, trec în ţesuturi, se elimină, se metabolizează) şi creşterea efectului farmacologic (datorită numărului mare de molecule libere disponibile pentru locul de acţiune). Aşa se explică de ce asocierea fenilbutazonei unui tratament cu anticoagulante cumarinice poate determina accidente hemoragice.

Moleculele medicamentelor slab acide pot intra în competiţie, pentru sediile de legare de proteine, cu molecule endogene de acelaşi tip. În condiţii de stres, când se produce o creştere importantă a acizilor graşi în sânge, sau în timpul sarcinii, când creşte mult cantitatea de hormoni steroizi sexuali, fixarea medicamentelor de proteinele plasmatiche diminuează, fenomen ale cărui consecinţe nu au fost încă studiate. Sulfamidele şi fenilbutazona pot deplasa bilirubina de pe albumină, crescând concentraţia de bilirubină liberă pînă la niveluri cu potenţial neurotoxic pentru nou-născut.

Unele medicamente se *acumulează* în anumite ţesuturi. Acumularea poate fi determinantă pentru *efectul specific*, de exemplu morfina se acumulează în anumite formaţiuni din creier, curarizantele se acumulează în plăcile terminale motorii, unde acţionează. Alteori acumularea este fără legătură cu efectul, realizînd o simplă *depozitare* a medicamentului. Depozitarea poate fi o modalitate de terminare a efectului, sustrăgînd substanţa activă de la locul de acţiune. Când legarea în ţesuturi este reversibilă şi moleculele sînt în echilibru cu cele din plasmă, scăderea concentraţiei plasmatiche, ca urmare a epurării medicamentului, duce la mobilizarea depozitului, efectul biologic fiind astfel prelungit. Depozitarea are uneori consecinţe toxice locale sau poate susţine o intoxicaţie cronică. Exemple de substanţe care se depozitează în ţesuturi sînt tiopentalul şi alte medicamente liposolubile, care se depozitează în ţesutul adipos, unde se dizolvă în grăsimile neutre, clorochina, care se depozitează în ficat, unde se leagă de ADN, tetraciclina şi plumbul, care se depozitează în oase, unde se adsorb pe cristalele osoase sau pătrund în acestea.

### 1.2.3. EPURAREA MEDICAMENTELOR DIN ORGANISM

Epurarea medicamentelor se face prin biotransformare metabolică şi prin excreţie.

#### 1.2.3.1. BIOTRANSFORMAREA CA MODALITATE DE EPURARE

Biotransformarea poate contribui la terminarea acţiunii medicamentelor, pe de o parte provocînd modificări ale moleculelor care favorizează eliminarea, pe de altă diminuînd sau anulînd activitatea biologică.



Transformările metabolice ale medicamentelor implică *enzime microzomiale hepatice*. Acestea s-au dezvoltat probabil în cursul evoluției, ca un mecanism protector față de diferite toxice, mai ales alcaloizii ingerați odată cu alimentele vegetale. Intervin, de asemenea, *enzime nemicrozomiale* din ficat și alte țesuturi.

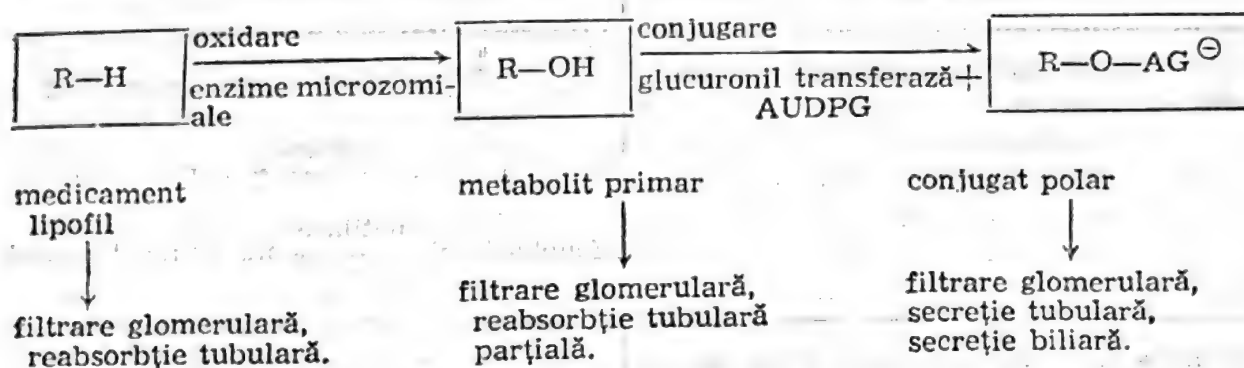


Fig. 5. — Schema generală de biotransformare a unui medicament (oxidat și glucuronoconjugat) și consecințele asupra procesului de eliminare.

Procesele de biotransformare se desfășoară după un anumit model, în una sau 2 faze. Sînt afectate predominant moleculele liposolubile, care trec prin membrane și ajung cu ușurință la enzimele metabolizante. Într-o primă fază se produc procese de oxidare, reducere și/sau hidroliză, cu formarea sau demascarea de grupări care, de regulă, *cresc polaritatea moleculei*. Într-o a doua fază au loc reacții de conjugare, medicamentul — prin gruparea sa polară — combinîndu-se cu un substrat endogen; consecutiv rezultă metaboliți intens polari.

Modificările chimice, suferite de moleculele de medicament prin metabolizare, determină de cele mai multe ori o *scădere a liposolubilității*, îngreunînd considerabil traversarea membranelor. Consecutiv, distribuția tisulară se limitează și devine posibilă excreția — moleculele filtrate glomerular nu se mai reabsorb, rămînînd în urină, de asemenea pot fi eliminate prin secreție tubulară renală și prin secreție biliară (cu participarea unor mecanisme transportoare active).

Metabolizarea produce modificări diverse ale proprietăților biologice ale medicamentelor. De multe ori substanța este *bioinactivată* sau *biodetoxificată*, metaboliții, mai polari, mai puțin liposolubili, ajungînd mai greu la locul de acțiune, sau grupările chimice, responsabile de activitate, fiind modificate. Așa se întîmplă în cazul glucuronării morfinei sau hidroxilării fenobarbitalului. Uneori, prin metabolizare activitatea farmacologică se menține sau crește, apar noi proprietăți, crește toxicitatea; este posibil ca o substanță, inactivă ca atare, să devină activă farmacologic sau toxică. Exemple sînt acidul acetilsalicilic care prin hidroliză desface salicilatul, la fel de activ; codeina, care prin oxidare formează morfina, mai activă; fenacetina, care prin oxidare se transformă în paracetamol, mai activ; fenilbutazona, care prin oxidare dă naștere la 2 metaboliți — unul antireumatic, celălalt uricozuric —; proguanilul inactiv, care prin oxidare devine un antimalaric activ; mercaptopurina, care prin încorporarea într-un ribonucleotid capătă proprietăți citotoxice; parationul, inactiv, care oxidat formează paraoxon, insecticid foarte toxic. *Bioactivarea sau biotoxificarea*



TABELUL VII

CITEVA EXEMPLE PRIVIND CONSECINȚELE BIOLOGICE  
ALE BIOTRANSFORMĂRII

| Modificarea activității                                  | Medicamentul  |
|--|---|
| Medicament activ → metabolit inactiv                     | <p>morfină <math>\xrightarrow{\text{conjugare}}</math> morfină glucuronid</p> <p>noradrenalină <math>\xrightarrow{\text{oxidare}}</math> normetanefrină</p> <p>fenobarbital <math>\xrightarrow{\text{metilare}}</math> hidroxi fenobarbital</p> |
| Compus inactiv → metabolit activ terapeutic              | <p>6-mercaptopurină <math>\xrightarrow{\text{conjugare}}</math> 6-mercaptopurină ribonucleotid</p> <p>proguanil <math>\xrightarrow{\text{oxidare}}</math> derivat triazinic activ</p>   |
| Medicament activ → metabolit cu același efect terapeutic | <p>acid acetilsalicilic <math>\xrightarrow{\text{hidroliză}}</math> salicilat</p>   |
| Medicament activ → metabolit cu efect terapeutic crescut | <p>codeină <math>\xrightarrow{\text{oxidare}}</math> morfină</p> <p>fenacetină <math>\xrightarrow{\text{oxidare}}</math> paracetamol</p>  |
| Medicament activ → metabolit cu alt efect terapeutic     | <p>fenilbutazonă <math>\xrightarrow{\text{oxidare}}</math> metabolit II (uricozuric)</p>  |
| Medicament activ → metabolit toxic                       | <p>mefenitoină <math>\xrightarrow{\text{oxidare}}</math> nirvanol</p>   |
| Compus inactiv → compus toxic                            | <p>paration <math>\xrightarrow{\text{oxidare}}</math> paraoxon (insecticid)</p>   |

se explică fie prin scăderea polarității unor molecule, fie prin demascarea unor grupări importante pentru activitatea biologică. Oxidarea microzomială poate forma compuși intermediari cu structură de epoxizi, foarte agresivi pentru țesuturi prin potențialul de a se lega covalent de macromolecule, cu consecințe toxice, necrozante, cancerigene. Aceasta este, probabil, explicația efectului necrozant hepatic al dozelor mari de paracetamol sau furosemid și a efectului cancerigen al unor hidrocarburi policiclice.

Procese de biotransformare se produc, predominant, la nivelul ficatului. Medicamentele ajung în acest organ prin circulația generală sau, cînd se absorb din intestin, prin circulația portală. Unele substanțe sînt metabolizate în măsură atît de mare și atît de repede încît, administrate



oral, sînt inactivate în mare parte la prima trecere prin ficat, fiind ineficace pe această cale — de exemplu, nitrații organici în doze mici sau lidocaina. La ineficacitate poate contribui și metabolizarea de către flora intestinală și de către mucoasa intestinului.

În comportarea metabolică față de medicamente există unele deosebiri cantitative și calitative între om și alte specii. În general, la om enzimele oxidative microzomiale sînt mai puțin active decît la alte mamifere, probabil datorită capacității mai slabe de a reduce citocromul P 450. Aceasta explică persistența, comparativ îndelungată, în organism, a unor medicamente ca fenazona (antipirina), fenilbutazona, oxifenbutazona, petidina. Enzimele oxidative nemitochondriale sînt însă mai active — de exemplu, dezaminarea citozinarabinozidei se face mult mai repede la om decît la ciini. Exemple de diferențe calitative sînt lipsa atropinesterazei la om (enzima este prezentă la rozătoare), care explică toxicitatea relativ mare a alcaloidului, sau folosirea unor căi de metabolizare a catecolaminelor, întrucîtva deosebite față de alte mamifere. Deosebirile interspecii arată dificultatea de a transpune datele farmacocinetice de la animalele de laborator la om și obligă cercetarea metabolizării medicamentelor la om.

*Diferențele interindividuale* în procesele de biotransformare sînt mari — cele de ordin cantitativ pot varia de la 1 la 6, chiar mai mult; de exemplu, clorpromazina sau anticoagulantele cumarinice realizează concentrații sanguine mult dispersate în jurul mediei, cînd se administrează în aceleași doze la mai multe persoane. Diferențele între indivizi sînt controlate, în marea lor majoritate, poligenic și au o distribuție unimodală, încadrîndu-se într-o singură curbă Gaus. Există însă deosebiri de metabolizare pregnantă — cele responsabile de anumite reacții idiosincrazice — care sînt controlate monogenic și nu se încadrează în curba obișnuită a distribuției variabilității. Un exemplu este colinesteraza atipică, foarte puțin activă, care explică deficitul de inactivare, respectiv toxicitatea excesivă a suxametonului la o proporție mică de indivizi. Diferențele interindividuale impun individualizarea tratamentului medicamentos și grijă în dozare, făcînd uneori necesară chiar monitorizarea concentrației sanguine a substanței administrate.

*Vîrsta* (cu referire îndeosebi la copii mici și la bătrîni), *starea nutrițională*, *stările patologice*, *ritmul circadian* și alte *bioritmuri* cu periodicitate mai lungă, pot modifica metabolismul medicamentelor, respectiv efectele lor.

*Modificarea prin medicamente a proceselor de biotransformare* se datorește alterării activității enzimelor metabolizante. Consecințele variază în funcție de sensul și gradul modificării metabolizării, de eventuala existență a unor modalități de epurare alternative și de activitatea biologică relativă a medicamentului și a metaboliților săi.

*Inhibiția enzimelor metabolizante* poate fi importantă clinic, considerînd că ea determină obișnuit o creștere a efectului și a toxicității. Semnificația este mare mai ales atunci cînd fenomenul interesează o enzimă cu specificitate mică, deseori saturată la dozele terapeutice, cum este citocromul P 450. Această enzimă oxidantă poate fixa un număr mare de substraturi lipofile (la nivelul locului de legare principal, de tip I), ca și compuși ce se leagă direct de fierul hemic, ambele categorii de medicamente



(sau alte substanțe) fiind potențial inhibitori activi. Alți compuși sînt capabili să inhibe enzima prin distrugere.

Multe medicamente sau substanțe străine de organism, după o inhibiție inițială trecătoare, provoacă *inducția enzimelor metabolizante*. Acest proces are drept consecință modificarea metabolizării unor medicamente și a altor substanțe străine de organism, ca și a unor compuși endogeni. De asemenea unele medicamente își pot crește propria metabolizare.

Efectul inductor interesează enzimele microzomiale, mai ales pe cele din ficat, este dependent de doză (de cele mai multe ori) și persistă pînă la dispariția substanței provocatoare din organism, după care procesul de metabolizare revine lent la valorile normale. Pentru realizarea unui efect maximal este necesară administrarea de doze multiple.

Enzimele interesate, intensitatea inducției și evoluția ei în timp variază cu substanța inductoare. Se disting cel puțin 3 tipuri de inductori enzimatici. *Inducția de tip fenobarbital*, cea mai obișnuită, este caracterizată prin creșterea nivelului citocromului P 450 și a NADPH<sub>2</sub>-citocrom C reductazei, ca urmare a derepresiei transcripției ADN—ARN în nucleu și posibil a stabilizării lizozomiale. Efectul inductor are spectru larg, afectînd metabolizarea unei varietăți mari de medicamente și metaboliți. *Inducția de tip spironolactonă* provoacă creșterea NADPH<sub>2</sub>-citocrom C reductazei, iar cea de tip *3-metilcolantren* produce o formă modificată a citocromului P 450, cu altă specificitate de substrat.

#### 1.2.3.2. EXCREȚIA MEDICAMENTELOR

O altă modalitate de epurare din organism este excreția medicamentelor, neschimbate sau sub formă de metaboliți. Excreția se face în principal de către rinichi, prin urină. Uneori pot fi semnificative excreția biliară, excreția intestinală și cea prin plămîni. Eliminarea prin salivă, prin lapte și prin piele sînt cantitativ minore, deși pot avea importanță pentru anumite medicamente sau toxice.

*Excreția renală* implică, în proporții diferite, 3 procese: *filtrarea glomerulară*, *reabsorbția tubulară* și *secreția tubulară*.

Capilarele glomerulare, foarte permeabile, filtrează majoritatea medicamentelor, cu excepția compușilor macromoleculari. Trecerea moleculelor în urina primară este în funcție de cantitatea de plasmă filtrată (exprimată prin *clearance*-ul inulinei sau creatininei, a cărui valoare este de 120—130 ml/min) și de măsura în care medicamentul se leagă de proteinele plasmatice.

Procesul de reabsorbție tubulară constă în trecerea medicamentului din urina primară, prin epiteliul tubular, către interstițiu și sînge. Reabsorbția este un fenomen pasiv, de difuziune prin membrane. Substanțele liposolubile difuzează cu repeziciune și se reabsorb, ionii și moleculele polare nu pot difuza și rămîn în urină. Procesul de metabolizare, crescînd polaritatea, favorizează eliminarea urinară.

Un factor important pentru reabsorbția compușilor disociabili este pH-ul urinar. Acidifierea urinei crește disocierea și favorizează eliminarea substanțelor bazice, iar alcalinizarea sa crește disocierea și favorizează eliminarea substanțelor acide.



Unele medicamente sînt eliminate prin secreție tubulară activă. Există un sistem de transport pentru acizii organici (anioni), care funcționează pentru medicamentele acide, inclusiv metaboliții conjugați și altul pentru bazele organice (cationi), care funcționează pentru medicamentele bazice. Medicamentele aparținînd uneia sau alteia din cele două grupe pot intra în competiție pentru secreția tubulară, micșorîndu-și eliminarea.

Starea funcțională a rinichiului poate influența considerabil procesul de eliminare. În cazul medicamentelor eliminate practic în întregime prin rinichi, eliminarea scade lent odată cu diminuarea filtrației glomerulare, pînă la valoarea critică a *clearance*-ului creatininei de 10–20 ml/min, sub care eliminarea scade marcat.

Medicamentele și metaboliții se pot *excreta prin bilă*, folosind mecanisme transportoare active — un sistem transportor pentru acizii organici, inclusiv pentru metaboliții glucuronoconjugați, altul pentru bazele organice și un al treilea pentru anumiți steroizi și glicozide tonicardice. În general, compușii secretați au greutate moleculară mai mare de 300. Există posibilitatea competiției între diferiți acizi organici sau între baze pentru sistemul transportor. Dintre medicamentele care se elimină prin bilă în măsură semnificativă sînt: hormonii steroidieni, eritromicina, lincomicina, rifampicina, tetraciclina, digitoxina, chinina, tubocurarina, vinblastina. Prezența în bilă are uneori importanță terapeutică — de exemplu, pentru antibiotice în infecțiile biliare. Diminuarea sau oprirea fluxului biliar poate determina acumularea unor medicamente care se elimină prin bilă.

Parte dintre substanțele care ajung în intestin cu bila se reabsorb și intră în *ciclul enterohepatic*, menținîndu-se în organism timp îndelungat. Fenomenul este valabil îndeosebi pentru metaboliții glucuronoconjugați, care sînt de multe ori hidrolizați de către enzimele mucoasei și florei intestinale, recăpătîndu-și liposolubilitatea și potențialul de a reabsorbi.

*Excreția prin salivă* se face prin difuziune și este cantitativ lipsită de importanță. Deoarece unele medicamente realizează în salivă concentrații asemănătoare celor din plasmă, ele se pot doza în salivă, atunci cînd recoltarea sîngelui prezintă dificultăți.

*Excreția prin lapte* se face tot prin difuziune. Ea poate fi importantă prin consecințele asupra sugarului.

*Eliminarea pulmonară* predomină pentru substanțele volatile sau gazoase, mai ales anestezicele generale. Trecerea din sînge în aerul alveolar este rapidă cînd solubilitatea în sînge este mică (de exemplu, pentru protoxidul de azot) și lentă cînd solubilitatea este relativ mare (de exemplu, pentru eter).

*Eliminarea prin piele*, sub formă dizolvată în secreția sudorală sau legată de celulele cornoase și fanerele care se pierd, nu este, de regulă, semnificativă cantitativ. Ea poate fi importantă terapeutic în cazuri speciale — de exemplu, eficacitatea griseofulvinei în micozele cutanate este în funcție de depozitarea și eliminarea odată cu celulele cornoase și fanerele. De asemenea poate prezenta importanță toxicologică — arsenicul, mercurul sînt detectabile în păr timp îndelungat după moartea prin intoxicație.



### 1.3. FARMACOCINETICA

Farmacocinetica cuantifică și modelează mișcarea medicamentelor în organism. Principalul indicator farmacocinetic este concentrația substanței medicamentoase în plasmă, urmărită în timp. Datele experimentale introduse în ecuații matematice permit evaluarea dinamicii medicamentelor în diferitele compartimente ale organismului, în cadrul unor modele cinetice. Consecutiv pot fi anticipate cu aproximație concentrațiile și dinamica acestora în țesuturile țintă, unde se exercită acțiunea biologică, ceea ce are implicații terapeutice și toxicologice majore. Cunoașterea datelor farmacocinetice, alăturată observației clinice competente, permite stabilirea, în mod științific, a căilor de administrare și schemelor de dozare optime.

#### 1.3.1. PARAMETRII FARMACOCINETICI

Medicamentele, administrate oral (respectiv injectate subcutanat sau intramuscular), ajung în măsură mai mare sau mai mică la locul de acțiune. *Biodisponibilitatea* măsoară proporția de medicament disponibil pentru acțiune. Aceasta se apreciază practic prin procentul sau fracția din cantitatea de medicament administrat oral, care ajunge în sânge. Ea se calculează astfel:

$$Bd(\%) = \frac{C_{po}}{C_{piv}} \cdot 100$$

în care  $Bd$  notează biodisponibilitatea, iar  $C_{po}$  și  $C_{piv}$  concentrațiile plasmatice după administrarea orală, respectiv după injectarea intravenoasă a aceleiași doze. O altă modalitate de calcul folosește aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp, notată  $ASC$  (o — pentru calea orală, iv — pentru injectarea intravenoasă):

$$Bd(\%) = \frac{ASC_o}{ASC_{iv}} \cdot 100$$

Valori mici ale biodisponibilității arată, de obicei, o absorbție incompletă. Aceasta se poate datora proprietăților fizico-chimice intrinseci ale moleculei, formei farmaceutice necorespunzătoare, tranzitului intestinal prea rapid sau unor modificări patologice ale mucoasei digestive. De asemenea poate interveni biotransformarea medicamentului în intestin sau la prima trecere prin ficat.

Ajunse în sânge, medicamentele se leagă, în măsură diferită, de proteinele plasmatice. *Procentajul de medicament legat de proteinele plasmatice*, la concentrațiile terapeutice, este un alt parametru farmacocinetic important, prin influența pe care o poate exercita asupra procesului de distribuție, cunoscut fiind că complexul medicament-macromoleculă nu este difuzibil. Stările de hipoproteinemie (mai ales în bolile hepatice), ca și anumite tulburări metabolice care micșorează capacitatea de legare (de exemplu uremia), pot diminua considerabil procentul formei legate.



Distribuția în organism se apreciază prin *volumul aparent de distribuție* ( $V_d$ ), adică volumul total de lichid în care s-a dizolvat medicamentul, așa cum rezultă din concentrația sa în plasmă. El se calculează astfel:

$$V_d = \frac{D}{C_0}$$

în care  $D$  notează doza administrată (de regulă pe cale intravenoasă) exprimată în mg, iar  $C_0$  — concentrația plasmatică inițială (obținută prin extrapolare), exprimată în mg/l. Volumul de distribuție se exprimă în litri sau l/kg. Când valoarea volumului de distribuție este de circa 3 l (0,04 l/kg), ceea ce corespunde celor 3 l de plasmă circulantă, distribuția s-a făcut în lichidul vascular. Valori în jurul a 12 l (0,17 l/kg) arată distribuirea extracelulară, iar valori aproximativ 41 l (0,58 l/kg) arată că distribuția s-a făcut în întreaga apă din organism. Semnificația volumului de distribuție este relativă, deoarece presupune o distribuție uniformă, respectiv concentrații egale în toate compartimentele, ceea ce, de multe ori nu corespunde realității. Legarea de macromolecule și depozitarea medicamentelor în diferite țesuturi complică interpretarea și explică cifrele care depășesc valorile compartimentelor lichidiene.

Medicamentele sînt epurate prin metabolizare și/sau eliminare. *Clearance*-ul unui medicament reprezintă volumul de plasmă epurat de medicament în unitatea de timp. Valorile se redau în ml/min, raportînd eventual la greutatea corporală. *Clearance*-ul poate fi exprimat prin 2 tipuri de relații:

$$Cl = k_e \cdot V_d \quad \text{sau} \quad Cl = \frac{D}{ASC}$$

în care  $Cl$  — notează *clearance*-ul plasmatic,  $k_e$  — constanta de epurare (proprie medicamentului),  $V_d$  — volumul aparent de distribuție,  $D$  — doza administrată,  $ASC$  — aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp.

*Clearance*-ul plasmatic reprezintă suma *clearance*-urilor celor două mari procese de epurare — metabolizarea și excreția — realizate în principal de către ficat și rinichi. *Clearance*-ul ficatului și *clearance*-ul rinichiului (eventual al altor organe) arată eficiența cu care organul respectiv epurează plasma de medicament. Aceste *clearance*-uri sînt în funcție de *clearance*-ul intrinsec ( $Cl_{int}$ ), adică de capacitatea maximă intrinsecă organului de a îndepărta medicamentul din plasmă și de perfuzia cu sînge a organului ( $Q$ ):

$$Cl_{org} = Q \left( \frac{Cl_{int}}{Q + Cl_{int}} \right)$$

*Clearance*-ul organului este independent de circulație, atunci cînd *clearance*-ul intrinsec este mult mai mic decît aportul de sînge și depinde critic de fluxul sanguin, atunci cînd *clearance*-ul intrinsec depășește mult aportul de sînge.

*Timpul de înjumătățire biologic* este timpul necesar scăderii la jumătate a concentrației unui medicament în plasmă. Există și alte accepțiuni ale acestui parametru, care se referă la cantitatea totală de medicament din organism sau la durata efectului biologic.



Timpul de înjumătățire biologic (plasmatic) este în funcție de volumul de distribuție și de procesul de epurare. El se exprimă prin relațiile:

$$t_{1/2} = \frac{0,693 \text{ Vd}}{Cl} \quad \text{sau} \quad \frac{0,693}{k_e}$$

din care rezultă că este direct proporțional cu volumul de distribuție (cu cît distribuția este mai largă cu atît epurarea se face mai lent) și invers proporțional cu *clearance*-ul plasmatic.

*Concentrația plasmatică* a medicamentelor este corelată mai îndeaproape decît doza administrată cu eficacitatea terapeutică și reacțiile toxice. Ea exprimă direct disponibilul de medicament pentru acțiune, eliminînd eventualele interferențe de ordin farmaceutic sau farmacocinetic (dependente de medicament, forma farmaceutică, calea de administrare și absorbția, particularitățile de metabolizare etc.). Monitorizarea concentrației în plasmă poate fi necesară pentru medicamentele cu un indice terapeutic mic și/sau cu variații mari de disponibilitate, atunci cînd eficacitatea este greu de apreciat clinic, cînd bolnavul nu cooperează, ca și în condițiile care favorizează acumularea — în insuficiența hepatică sau insuficiența renală. Principalele medicamente pentru care urmărirea concentrației plasmatice s-a dovedit utilă sînt: digoxina, fenitoina și alte antiepileptice, antibioticele aminoglicozidice (la bolnavii cu insuficiență renală). Ajustarea dozei pentru a realiza concentrația cunoscută ca eficace permite obținerea efectului terapeutic și evită reacțiile adverse toxice.

Trebuie ținut seama că efectul biologic depinde în realitate de concentrația în țesutul țintă, la locul de acțiune, concentrația plasmatică fiind numai o reflectare aproximativă și relativă a acesteia. Corelarea cu efectul este valabilă numai după realizarea echilibrului între concentrația plasmatică și cea tisulară. Deoarece medicamentul persistă, de regulă, mai

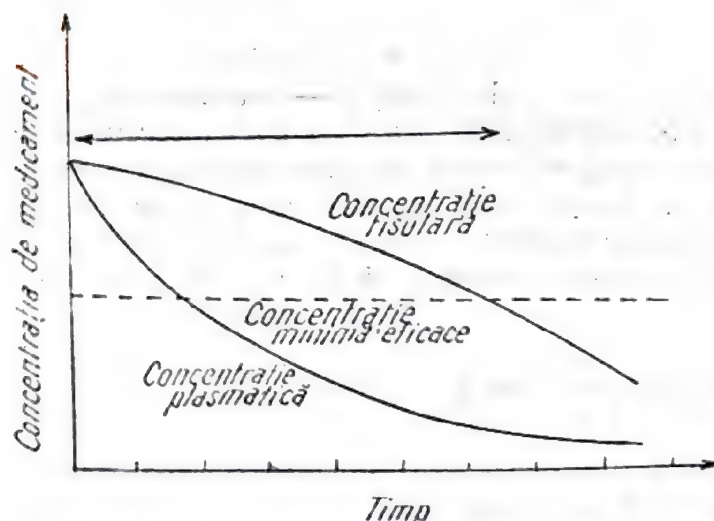


Fig. 6. — Evoluția în timp a concentrației plasmatice, a concentrației tisulare (la locul de acțiune) și a efectului, după oprirea medicației (schematic).

îndelungat în țesuturi, durata efectului este mai mare decît timpul concentrației plasmatice eficiente. De asemenea trebuie avută în vedere reactivitatea farmacodinamică, dependentă de substratul acționat de către medicament și de individualitatea fiziologică sau fiziopatologică a bolnavului tratat.



Un ultim parametru farmacocinetic este reprezentat de *excreția medicamentului sub formă neschimbată pe cale renală* (sau pe alte căi). Aceasta se exprimă ca procente din doza administrată pe cale intravenoasă (cînd administrarea se face oral trebuie făcută corectarea ce decurge din disponibilitate). Cunoașterea măsurii în care se face eliminarea sub formă neschimbată este importantă în condițiile insuficienței organului de eliminare — respectiv a rinichiului — permițînd aprecierea riscului de acumulare.

### 1.3.2. TIPURILE DE CINETICA ȘI MODELELE COMPARTIMENTALE

Procesele determinante pentru concentrația sanguină (respectiv tisulară) se desfășoară după 2 tipuri cinetice: *cinetica de ordinul 0*, caracterizată printr-un ritm constant, independent de cantitatea de medicament și *cinetica de ordinul 1*, exponențială, al cărui ritm este dependent de cantitatea de medicament, fiind direct proporțional cu aceasta.

Absorbția se conformează unei cinetici de ordinul I, o proporție fixă din cantitatea totală la dispoziția absorbției pătrunzînd în organism pe unitatea de timp, atunci cînd preparate farmaceutice obișnuite se administrează oral sau se injectează subcutanat sau intramuscular. Curba absorbției este caracterizată printr-o *constantă a ritmului de absorbție* (proprie medicamentului) și, direct legat de aceasta, prin *timpul de înjumătățire prin absorbție*, adică timpul necesar scăderii la jumătate a cantității totale de medicament la dispoziția procesului de absorbție.

Modul de administrare care asigură riguros un ritm constant de pătrundere a medicamentului în organism, deci o cinetică de ordinul 0, este perfuzia intravenoasă continuă, cu debit constant. Absorbția cu o cinetică de ordinul 0 se poate realiza, cu aproximație, și prin folosirea de preparate retardate sau de depozit (administrate oral, injectate subcutanat sau intramuscular, introduse sub piele sub formă de pelete), prin aplicarea unei cantități mari de unguent pe piele sau prin inhalarea de gaze anestezice.

Epurarea se face, de regulă, după o cinetică exponențială, de ordinul I, interesînd o proporție fixă din cantitatea totală de medicament, pe unitatea de timp. Eliminarea prin filtrare și difuziune se conformează acestui tip de cinetică, fiecare moleculă avînd a probabilitate constantă de a fi eliminată într-un timp dat; ritmul de epurare sumează probabilitatea de epurare a numărului total de molecule prezente. Eliminarea prin transport activ, atunci cînd mecanismul transportor este nesaturat la concentrația dată, ca și biotransformarea, atunci cînd capacitatea de metabolizare enzimatică este nelimitată, se face tot după o cinetică de ordinul I. Scăderea exponențială a cantității de medicament din plasmă, ca urmare a epurării, este caracterizată printr-o *constantă de epurare* (proprie medicamentului):

$$k_e = \frac{\ln 2}{t_{1/2}} \text{ sau } k_e = \frac{0,693}{t_{1/2}}$$



și prin timpul de înjumătățire respectiv:

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{k_e}$$

În condițiile epurării exponențiale durata menținerii unei concentrații de medicament eficace terapeutic crește cu logaritmul cantității din organism. Corespunzător, mărirea geometrică a dozei provoacă o creștere aritmetică a duratei concentrației eficace. Epurarea este practic terminată (93,75%) după o perioadă de 4 ori mai mare decît timpul de înjumătățire.

Epurarea constantă, după o cinetică de ordinul 0, este o situație de excepție, care apare atunci cînd mecanismul de epurare — sistem transportor care deservește excreția tubulară renală sau excreția biliară, sistem enzimatic ce asigură metabolizarea — este saturat. Aceasta se poate datora capacității limitate a mecanismului de epurare — de exemplu metabolizarea etanolului.

Un număr mic de medicamente realizează, la dozele terapeutice mari, concentrații care depășesc capacitatea de epurare. În acest caz, în funcție de doză, cinetica trece de la ordinul I la ordinul 0 — așa-numita *cinetică intermediară*, *Michaelis-Menten* — timpul de înjumătățire fiind mai mare pentru dozele mari (care depășesc capacitatea de epurare). Asemenea situații, descrise pentru salicilați, fenitoină și dicumarol, fac dificilă mînuirea terapeutică, mici creșteri de doză determinînd, într-o anumită zonă critică creșteri mari ale concentrației plasmatice, respectiv ale efectului biologic.

Introducerea datelor obținute experimental, privind concentrațiile realizate de medicamente, în ecuații matematice, presupune crearea unor modele corespunzătoare compartimentelor prin care circulă moleculele de medicament. Aceste compartimente teoretice nu se suprapun formațiunilor anatomice, ci reprezintă numai *modele compartimentale* cu bază fiziologică, care explică și pot prezice științific comportarea farmacocinetică.

*Modelul monocompartimental* consideră că organismul formează un singur compartiment, incluzînd sîngele și țesuturile, în care distribuția se face foarte repede. Epurarea este, în acest caz, singurul factor care determină scăderea concentrației. Ea se reflectă printr-o ecuație corespunzătoare diminuării liniare a concentrației plasmatice (reprezentată semilogaritmic), în funcție de timp, în condițiile cineticii obișnuite, de ordinul I:

$$\log C = \log C_0 - k_e t \log e$$

în care  $C$  notează concentrația,  $C_0$  — concentrația inițială (extrapolată la timpul 0),  $k_e$  — constanta de epurare și  $t$  — timpul. Considerînd situația particulară cînd concentrația scade la jumătate din valoarea inițială, ecuația permite calculul constantei de eliminare folosind timpul de înjumătățire:  $k_e = 0,693/t_{1/2}$ .

*Modelul bicompartimental* se potrivește pentru multe medicamente. El include un compartiment central, în care pătrunde substanța administrată (pe cale intravenoasă) și din care se face difuzarea și eliminarea



(epurarea) și un compartiment periferic, în care substanța difuzează venind din compartimentul central și care este în interschimb cu acesta. Compartimentul central figurează plasma din vase și anumite țesuturi, în care pătrunderea se face repede și care diferă cu medicamentul — de exemplu, întreg spațiul extracelular pentru acidul acetilsalicilic sau

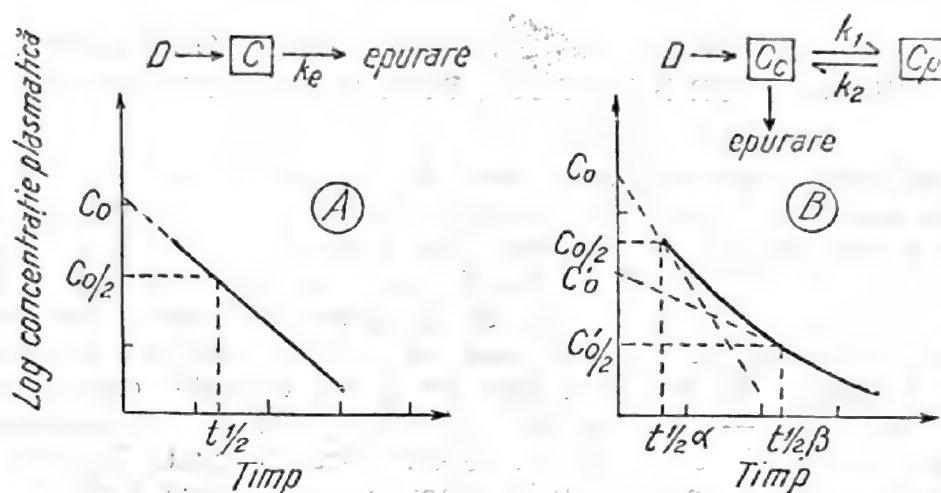


Fig. 7. — Cinetica monocompartimentală (A) și bicompartimentală (B); D = doză (cantitatea administrată); C = compartiment unic;  $C_c$  = compartiment central;  $C_p$  = compartiment periferic;  $k_e$  = constantă de epurare (eliminare);  $C_0$  = concentrație inițială;  $t_{1/2 \alpha}$  = timp de înjumătățire primar;  $t_{1/2 \beta}$  = timp de înjumătățire secundar.

creierul pentru amfetamină. Compartimentul periferic reprezintă restul țesuturilor. Relația care exprimă concentrația medicamentului în compartimentul central este:

$$C_c = A_1 e^{-\alpha t} + A_2 e^{-\beta t}$$

în care  $C_c$  notează concentrația,  $A_1$  și  $A_2$  sînt constante (proprie medicamentului), iar  $\alpha$  și  $\beta$  sînt constante de clearance. Constanta alfa desemnează partea inițială a curbei de scădere a concentrației, faza alfa, și corespunde procesului de difuzare, relativ rapid. Constanta beta desemnează ultima parte a curbei, faza beta, și corespunde procesului de epurare, comparativ lent. Aceste constante arată că, în condițiile modelului bicompartimental, concentrația plasmatică scade biexponențial, existînd un timp de înjumătățire primar, al fazei alfa, determinat de viteza difuzării tisulare și un timp de înjumătățire secundar, al fazei beta, determinat de epurare. Prin timp de înjumătățire plasmatic se înțelege acest timp de înjumătățire secundar, care ilustrează procesul de epurare.

Cînd medicamentul se administrează oral, comportamentul farmacocinetic este complicat prin procesul de absorbție. În acest caz în modelul bicompartimental se include un compartiment suplimentar, cuprinzînd volumul din care se face absorbția. Deoarece absorbția și distribuția se suprapun, evaluarea cineticii distribuției nu este posibilă.



*Modele multicompartimentale* complicate se folosesc rareori pentru a evidenția cinetica în anumite țesuturi. Ele sînt necesare pentru anumite substanțe cu indice terapeutic mic, care necesită scheme de tratament foarte riguroase — de exemplu, medicamentele citotoxice utilizate ca antineoplazice.

### 1.3.3. CINETICA ÎN CONDIȚIILE DOZELOR UNICE ȘI DOZELOR REPETATE, SCHEMELE DE DOZARE

Un medicament *injectat intravenos în doză unică* realizează instantaneu concentrația maximă. Distribuirea tisulară scade repede concentrația plasmatică, iar procesul de epurare (după o cinetică de ordinul I) o scade, în continuare, mai lent. Prin înregistrarea semilogaritmică a scăderii concentrației plasmatice în funcție de timp, se obțin două drepte (corespunzătoare unor relații exponențiale negative), marcînd procesele de difuzare, respectiv de epurare. Cea de a 2-a dreaptă, corespunzătoare epurării — faza  $\beta$  — permite stabilirea timpului de înjumătățire plasmatică, pornind de la concentrația de echilibru, realizată în urma distribuției tisulare. De asemenea, prin extrapolarea acestei linii, se deduce concentrația plasmatică (ipotetică) la timpul 0. Raportarea dozei la această concentrație stabilește valoarea volumului aparent de distribuție.

Cînd substanța se administrează *pe altă cale decît cea intravenoasă*, intervine procesul de *absorbție*. Viteza de absorbție variază cu calea de administrare și cu medicamentul. Timpul pînă la realizarea concentrației eficace și a concentrației maxime depinde de viteza de absorbție. Valoarea concentrației maxime se apropie de cea obținută prin injectarea intravenoasă, cînd absorbția se face repede (comparativ cu eliminarea din plasmă) și scade, pe măsură ce absorbția este mai lentă. Timpul de menținere a concentrației eficace este mai lung, deoarece cantitatea eliminată este în parte înlocuită prin cea absorbită.

Multe medicamente *se administrează repetat*. Cînd intervalul dintre doze este mare, sau cînd epurarea se face repede, substanța dispăre în întregime înaintea administrării dozei următoare. Cînd intervalul dintre doze este mai mic decît cel corespunzător epurării totale, substanța se *acumulează*. Ritmul acumulării scade progresiv (deoarece, dacă epurarea se face conform cineticii de ordinul I, cantitatea epurată crește odată cu creșterea cantității totale din organism). Cînd cantitatea administrată devine egală cu cea epurată în unitatea de timp, se realizează un nivel de echilibru.

În condițiile acumulării, concentrația plasmatică crește exponențial pînă se stabilizează în platou. Parametrii importanți sînt:

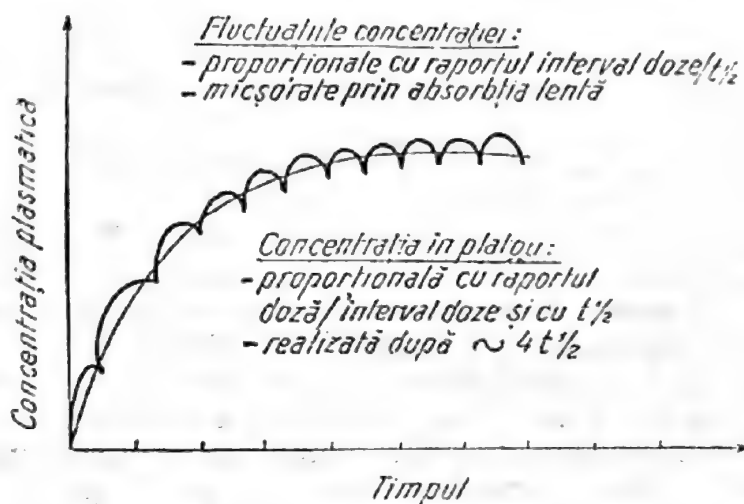
- timpul necesar realizării platoului;
- valoarea concentrației în platou;
- fluctuațiile consecutive fiecărei doze.

Conform „*principiului platoului*“, deplasarea către starea de echilibru depinde exclusiv de ritmul de epurare. Constanta vitezei de realizare a platoului este egală cu constanta vitezei de epurare,  $k_e$ , iar jumătatea timpului necesar instalării stării de echilibru este egală cu timpul



de înjumătățire a concentrației plasmatice. Platoul este atins după o perioadă de aproximativ 4 ori mai mare decât timpul de înjumătățire (perioadă care corespunde epurării totale). Pentru propranolol, de exemplu, care are timpul de înjumătățire de 3,9 ore, concentrația plasmatică se stabilizează în platou după aproximativ 16 ore, iar pentru digitoxină,

Fig. 8. — Reprezentarea schematică a procesului de acumulare în condițiile administrării repetate a medicamentelor.



care are timpul de înjumătățire de 6,8 zile, platoul se realizează după aproximativ 28 de zile.

Concentrația în platou ( $C_{pt}$ ) depinde de doza administrată odată, corectată pentru proporția absorbită ( $fD$ ), de intervalul între doze ( $T$ ), de timpul de înjumătățire și de volumul aparent de distribuție:

$$C_{pt} = 1,44 \cdot t_{1/2} \cdot \frac{fD}{V_d T}$$

Cantitatea totală de medicament în organism după realizarea platoului este de 1,44 ori mai mare decât doza administrată într-o perioadă corespunzătoare timpului de înjumătățire. De exemplu, dacă se administrează zilnic 0,2 mg digitoxină, tonicardiac cu timp de înjumătățire de aproximativ 7 zile, cantitatea în organism corespunzătoare platoului este de:  $1,44 \times 0,20 \times 7 = 2$  mg.

Schema de dozare urmărește realizarea, prin acumulare, a concentrației eficiente de medicament și menținerea acesteia în condiții optime pentru bolnav. Pentru a menține în platou nivelul concentrației terapeutice, se administrează, pe unitatea de timp, o cantitate de medicament egală cu cea epurată în perioada respectivă (ținând seama de proporția fixă de epurare pentru cinetica de ordinul I). Această cantitate — doza de întreținere ( $D_i$ ) — depinde de concentrația în platou ( $C_{pt}$ ), de clearance ( $Cl$ ) și de proporția de medicament absorbită ( $f$ ):

$$D_i = C_{pt} \cdot \frac{Cl}{f}$$

Dacă, în cazul medicamentelor epurate lent, se administrează de la început doza de întreținere, concentrația eficientă se obține târziu (conform principiului platoului). În aceste condiții este necesar, de multe ori, să



se folosească la început doze mari, deci să se instituie un tratament de atac, în scopul realizării mai rapide a concentrației eficace, după care se trece la dozele de întreținere, care mențin concentrația eficace în platou. *Doza de atac* totală ( $D_a$ ), sau *doza de încărcare*, este direct proporțională cu concentrația plasmatică în platou, necesară efectului terapeutic, și cu volumul de distribuție:

$$D_a = C_{pt} V_d$$

Relația între doza de atac și doza de întreținere este:

$$D_a = 1,44 \, t_{1/2} \frac{D_i}{T}$$

(timpul de înjumătățire și intervalul  $T$  între dozele de întreținere se exprimă prin aceeași unitate de timp).

*Fluctuațiile concentrației plasmatice*, produse de fiecare doză în parte, sînt proporționale cu raportul dintre timpul de înjumătățire și intervalul între doze. Cu cît timpul de înjumătățire este mai scurt și intervalul între doze mai lung, cu atît fluctuația concentrației este mai mare. Un interval de  $1/7$  din timpul de înjumătățire asigură fluctuații de cel mult 10% în jurul concentrației medii; pentru un interval egal cu timpul de înjumătățire concentrația plasmatică maximă este dublă decît cea minimă.

În condiții clinice *intervalul dintre doze* trebuie astfel ales încît fluctuațiile să nu scadă concentrația sub nivelul eficace și să nu o crească la cel toxic. În general intervalul nu trebuie să fie mai mare decît timpul de înjumătățire. În unele cazuri, medicamente cu un timp de înjumătățire scurt se pot administra la intervale mai lungi, pentru comoditatea bolnavului. Astfel, de exemplu, în cazul penicilinei G, care are un timp de înjumătățire de 1,5 ore (la adult), injecțiile se fac la intervale de 3—6 ore, dozele relativ mari folosite asigurînd eficacitatea terapeutică, fără risc toxic. Pentru alte substanțe, cu timp de înjumătățire scurt, sînt mai avantajoase preparatele retard, care realizînd o absorbție lentă se pot administra la intervale mai lungi.

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION — The bioavailability of drug products, Washington, 1978; ARIENS E. J. — Drug design, Academic Press, New York, 1971; ATKINSON A. J. Jr., KUSHNER W. — Clinical pharmacokinetics, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1979, 19, 105; BEDELEANU D., KORY M. — Metabolismul medicamentelor, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1976; BENET L. Z., SHEINER L. B. — Design and optimisation of dosage regimens, pharmacokinetic data, în GOODMAN and GILMAN's — The pharmacological basis of therapeutics (sub red. Goodman L., Gilman A.), ed. a VI-a, Ed. Macmillan, New York, 1980, p. 1—27; CIOCANEA V. — Tehnica farmaceutică, Ed. Didactică, București, 1974; COHEN I., MEYNIEL G. (sub red.) — Pharmacologie générale, în Pharmacologie clinique (sub red. GIROUD J. P., MATHÉ G., MEYNIEL G.), vol. 1, Expansion Scientifique, Paris, 1977, p. 30—90 și 119—165; CREASEY W. A. — Drug disposition in humans, Oxford University Press, 1979; CURRY S. H. — Drug disposition and pharmacokinetics, ed. a II-a, Ed. Blackwell, Oxford, 1977; DOBRESCU D. — Probleme actuale privind absorbția medicamentelor. Transportul medicamentelor în sînge și difuziunea lor în țesuturi. Biotransformarea medicamentelor. Eliminarea medicamentelor din or-



ganism, *Practica Farm.*, 1971, 1, 3; 2, 3; 3, 3; DAVIES D. S., PRICHARD B. N. C. — Biological effects of drugs in relation to their plasma concentrations, Ed. Macmillan, Londra, 1973; DRAYER D. E. — Pathways of drug metabolism in man, *Med. Clin. N. Amer.*, 1974, 58, 297; FELDMAN S. — Drug distribution, *Med. Clin. N. Amer.*, 1974, 58, 917; GIBALDI M., PERRIER D. — Pharmacokinetics, Ed. Marcel Dekker, New York, 1975; GILLETTE J. R., DAVIS D. C., SASAME H. A. — Cytochrome P450 and its role in drug metabolism, *Ann. Rev. Pharmacol.*, 1972, 12, 57; GOLDSTEIN A., ARONOV L., KALMAN S. M. — Principles of drug action, Ed. Wiley, New York, 1974; GRECU D., MONCIU D. — Polimorfismul și activitatea medicamentelor, Ed. medicală, București, 1975; GREENBLATT D. J., KOCH-WESER J. — Drug therapy: clinical pharmacokinetics, *New Engl. J. Med.*, 1975, 293, 702 și 964; KEBERLE H. — Physico-chemical factors of drugs affecting absorption, distribution and excretion, *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 1971, 29, supl. 3, 30; KOCH-WESER J. — The serum level approach to individualisation of drug dosage, *Europ. J. Clin. Pharmacol.*, 1975, 9, 1; KOCH-WESER J., SELLERS E. M. — Binding of drugs to serum albumin, *New Engl. J. Med.*, 1976, 294, 311—316 și 526—531; LA DU B. N., MANDEL H. C., WAY E. L. (sub red.) — Drug metabolism and drug disposition, Williams Wilkins, Baltimore, 1971; LEUCUȚA S. E. — Introducere în biofarmacie, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1975; LEUCUȚA S. E., POP R. — Farmacocinetica în faza I a cercetării terapeutice a noilor substanțe medicamentoase, *Viața med.*, 1980, 12, 531; LEVY G., GIBALDI M. — Pharmacokinetics of drug action, *Ann. Rev. Pharmacol.*, 1972, 12, 85; MAYER S. E., MELMON K. L., GILMAN A. G. — The dynamics of drug absorption, distribution and elimination, în GOODMAN and GILMAN's — The pharmacological basis of therapeutics (sub red. Goodman L., Gilman A.), ed. a VI-a, Ed. Macmillan, New York, 1980, p. 1—27; MUȘȚEANU CR., BONCIOCAT N. — Farmacocinetica și importanța ei în terapeutică, *Farmacia (Buc.)*, 1970, 3, 129; NOTARI R. E. — Biopharmaceutics and pharmacokinetics, ed. a II-a, Ed. Marcel Dekker, New York, 1975; PAPP I. — Despre biofarmacie și concepția biofarmaceutică, *Practica Farm.*, 1970, 3, 11; PFEIFER S., BORCHERT H. H. — Pharmakokinetik und Biotransformationen, VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin, 1980; PRESCOTT L. F. — Gastrointestinal absorption of drugs, *Med. Clin. N. Amer.*, 1974, 58, 907; REIDENBERG M. M. — Renal function and drug action, Saunders, Philadelphia, 1971; REIDENBERG M. M. — Symposium on individualisation of drug therapy, *Med. Clin. N. Amer.*, 1974, 58, 905; RIEGELMAN S., ROWLAND M. — Effect of route of administration on drug disposition, *J. Pharmacokin. Biopharm.*, 1973, 1, 419; ROSSUM VAN J. M. (sub. red.) — Handbook of experimental pharmacology, vol. 45, Ed. Springer, Berlin, 1977; ROWLAND M., BENET L. Z., GRAHAM G. G. — Clearance concepts in pharmacokinetics, *J. Pharmacokin. Biopharm.*, 1973, 1, 123; SAUNDER S. L. — The absorption and distribution of drugs, Ed. Williams-Wilkins, Baltimore, 1974; SJOQVIST F., BORGA O., ORME M. L. 'E. — Fundamentals of clinical pharmacology, în „Drug treatment“ (sub red. AVERY G. S.), Adis Press, Sydney, 1978, p. 1—41; VESELL E. S. (sub red.) — Drug metabolism in man, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1971, 179, 43; VESELL E. S. — Relationship between drug distribution and therapeutic effects in man, *Ann. Rev. Pharmacol.*, 1974, 14, 249; ZAHARKO D. S. — Pharmacokinetics and drug effect, *Biochem. Pharmacol.*, 1974, 23, supl. 2/1.



## 2. FARMACODINAMIA GENERALĂ

Cunoașterea problemelor generale privind efectele medicamentelor, locul și mecanismul lor de acțiune, au o importanță fundamentală pentru o terapie rațională.

Activitatea biologică a substanțelor medicamentoase presupune o interacțiune inițială, de ordin chimic sau fizico-chimic, cu moleculele componente ale materiei vii. Această *acțiune primară*, la nivel molecular, declanșează un complex de reacții, avînd drept rezultat *efectul farmacologic global*, răspunsul organismului la medicamente.

### 2.1. ACȚIUNEA MEDICAMENTELOR LA NIVEL MOLECULAR

Multe medicamente *acționează specific* asupra unor structuri macromoleculare — *farmacoreceptori* — din componența reactivului biologic. O altă posibilitate este aceea a unei *acțiuni nespecifice* asupra unor componente ale materiei vii, prin intervenția unor mecanisme fizice sau fizico-chimice simple.

#### 2.1.1. FARMACORECEPTORII ȘI INTERACȚIUNEA MEDICAMENT-RECEPTOR

Farmacoreceptorii constau fie din macromolecule specifice preformate (de regulă în legătură cu existența unor agoniști fiziologici), fie din aranjamente macromoleculare speciale, care se formează *ad-hoc*, în prezența moleculelor de medicament. Majoritatea receptorilor sînt proteine sau acizi nucleici. Ei pot avea funcții enzimactice, pot interveni ca mecanisme transportoare prin membrane, sau reprezintă componente structurale importante pentru biologia celulară. Medicamentele anticolinesterezice, de exemplu, au drept receptor specific colinesterazele, sulfamidele și trimetoprimul acționează primar asupra dihidrofolat-sintetazei, respectiv dihidrofolat-reductazei microbiene, digitalicele influențează ATP-aza membranară, transportoare de  $\text{Na}^+$  și  $\text{K}^+$ , vincristina și vinblastina acționează asupra tubulinei (proteină din componența micro-



tubulilor aparatului mitotic), agenții alkilanți citotoxici se fixează de acizii nucleici.

Multe medicamente folosesc drept receptori macromolecule acționate fiziologic specific de mediatori chimici sinaptici, autacoizi sau hormoni: parasimpatomimeticele și parasimpatoliticele — receptorii colinergici, antihistaminicele — receptorii histaminergici, morfina și alți opioizi — receptorii endorfinelor din creier, cortizonii — receptorii corticosteroidilor fiziologici etc. Receptorii acționați fiziologic de o singură substanță endogenă pot fi împărțiți în subtipuri, în funcție de medicamentele diferite, care îi acționează sau blochează electiv — de exemplu receptorii colinergici muscarinici și nicotinici, receptori adrenergici  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$  și  $\beta_2$ , receptori histaminergici  $H_1$  și  $H_2$ .

*Structura chimică* a receptorilor este puțin cunoscută. Numărul acestor macromolecule este mic (3 000—100 000) pentru o celulă, ele sînt greu de izolat și identificat. În ultimul timp au fost aduse unele precizări referitoare la receptorii colinergici, îndeosebi receptorii nicotinici ai plăcii terminale motorii, care se găsesc în cantitate mare în organul electric al peștelui torpilă, de unde pot fi izolați și recunoscuți folosind un ligand specific puternic — alfa-bungarotoxina (din veninul unor șerpi). Molecula receptoare izolată s-a dovedit a fi o proteină asimetrică, cu greutatea moleculară de circa 250 000, formată din cîteva subunități cu greutate moleculară de 40 000 sau ceva mai mult. Proteina este înglobată în membrana celulară (postsinaptică), fiecare subunitate avînd o suprafață externă ceva mai largă, concavă, în care se fixează specific acetilcolina; subunitățile, aranjate în pachet, formează la suprafața membranei o rozetă cu un diametru de 8 nm.

Receptorii recunosc în mod specific semnalul chimic reprezentat de anumite molecule. Aceasta se datorește existenței, la exteriorul macromoleculei, a unei *suprafețe active*, complementară chimic, electric și/sau

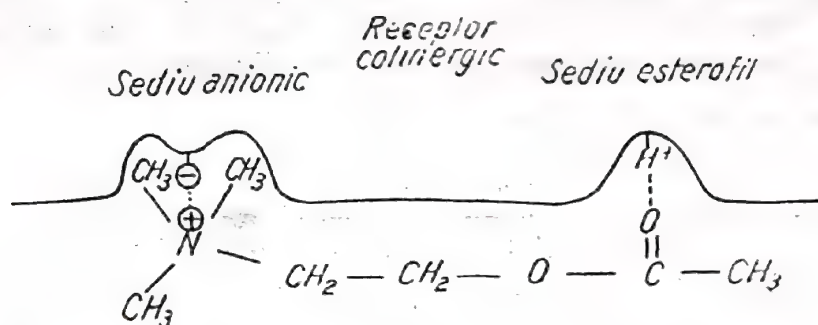


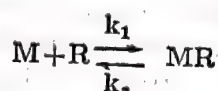
Fig. 9. — Fixarea acetilcolinei de suprafața activă a receptorului colinergic — legarea ionică a capătului cationic de sediul anionic și legarea prin punte de hidrogen a oxigenului carboxilic de sediul esterofil (schematic).

spațial cu molecula medicamentoasă (sau endogenă). Prin analiza relațiilor între structura chimică și activitatea unor medicamente s-au putut stabili caracteristicile indispensabile pentru fixarea, respectiv acționarea receptorilor și, prin deducție, caracteristicile suprafeței active a acestora. Molecula acetilcolinei, de exemplu, cuprinde un capăt cationic, care



pătrunde într-un sediu anionic al suprafeței active receptoare, și o grupare esterică, care se fixează de un sediu esterofil pe această suprafață.

*Formarea complexului medicament-receptor* se realizează prin stabilirea unor *legături* între molecula de medicament și suprafața activă a macromoleculei receptoare. Majoritatea medicamentelor conțin grupări acide sau bazice slabe, iar farmacoreceptorii, grupări ionice de suprafață, accesibile. Cele 2 componente se atrag electrostatic, formându-se legături între ioni cu sarcini contrare. Legăturile ionice sînt întărite prin punți de hidrogen și forțe van der Waals, care consolidează mai mult sau mai puțin complexul, făcîndu-l să reziste la energia agitației termice. Unirea are, obișnuit, un caracter reversibil, conformîndu-se legii acțiunii maselor:



în care M notează moleculele de medicament și R pe cele receptoare,  $k_1$  este constanta ritmului de asociere și  $k_2$  constanta ritmului de disociere.

În unele cazuri intervine legarea covalentă, puternică, care obișnuit duce la formarea de complexe stabile. Așa se fixează, de exemplu, anticolinesterazicele organofosforice de colinesterază sau agenții alkilanți de ADN. Corespunzător, acțiunea este greu sau deloc reversibilă, de lungă durată și are, deseori, caracter toxic. O altă posibilitate constă în formarea de complexe coordinative, chelați, prin interacțiunea cu ioni metalici — de exemplu în cazul diureticelor mercuriale, care se fixează în acest fel de enzimele tiolice de la nivelul celulelor tubulare renale.

Fixarea moleculei de medicament de receptor poate declanșa o secvență de procese fizico-chimice și biochimice cu *repercusiuni funcționale*. Fenomenul inițial constă probabil în *modificări conformaționale* ale macromoleculei receptoare, care determină, direct sau indirect, modificări de permeabilitate a membranei, modificări de activitate enzimatică etc. De exemplu, acetilcolina și medicamentele colinomimetice,

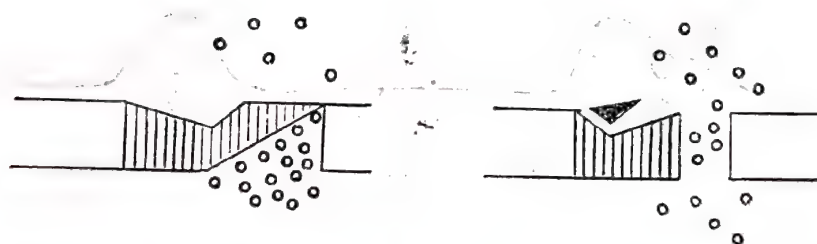


Fig. 10. — Modificarea conformațională a unei macromolecule receptoare (hașurat), inclusă în membrană, ca urmare a acționării specifice de către o moleculă medicamentoasă (negru plin); consecutiv se deschide un canal membranar prin care trec ioni, conform gradientului de concentrație (schemă imaginară).

acționînd receptorul colinergic, influențează starea unei proteine adiacente, care funcționează ca modulator de conductanță, provocînd creșterea permeabilității unui canal membranar apos prin care, consecutiv, pătrund masiv ioni de sodiu în mediul intracelular. Adrenalina și medicamentele adrenergice, acționînd receptorii beta-adrenergici, activează



adenilciclaza, cu formarea unei cantități crescute de adenilat ciclic, care comandă procese metabolice intracelulare, determinante pentru acțiuni.

Cuplul medicament-receptor inițiază intrarea în funcțiune a unor *mecanisme amplificatoare*, prin declanșarea de reacții enzimactice în lanț, prin transformări de energie, sau prin alte mecanisme multiplicatoare.

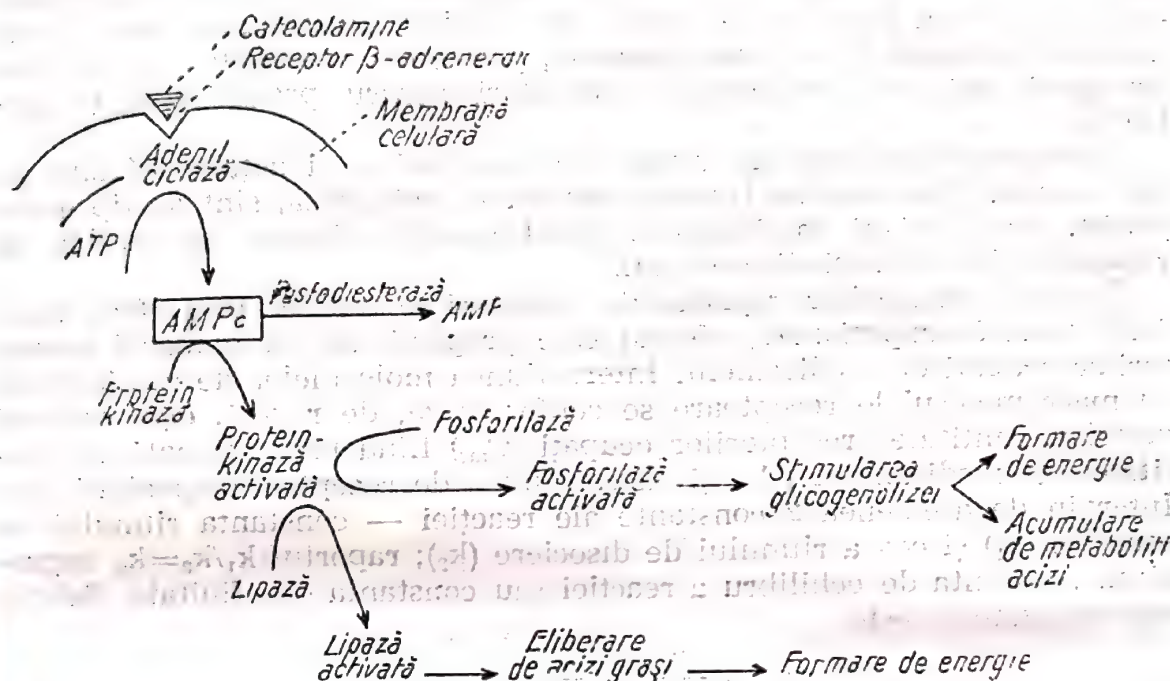


Fig. 11. — Stimularea adenilciclazei prin catecolamine, ca urmare a acționării receptorilor beta-adrenergici; se formează AMP<sub>c</sub>, care comandă creșterea glicogenolizei și a lipolizei.

Așa se explică consecințele funcționale majore ale unor acțiuni primare foarte modeste cantitativ.

Când receptorul acționat este componentă a unui sistem funcțional răspândit, valabil pentru multe categorii de celule, efectul este larg distribuit în organism, pe când atunci când receptorul este propriu unei categorii limitate de celule, efectul interesează numai țesutul corespunzător. Intervenția la nivelul unor sisteme vitale poate avea repercusiuni terapeutice majore, dar pretează, în același timp, la reacții toxice severe.

*Mecanisme de reglare*, valabile mai ales pentru receptorii care dispun de agonisti endogeni, intervin în reactivitatea tisulară la medicamente. Agonistii, prin prezența sau absența lor, pot regla capacitatea de fixare a receptorilor, funcționalitatea, chiar numărul lor. Este cunoscut fenomenul de sensibilizare prin denervare chirurgicală sau chimică, care privează receptorii de acțiunea stimulatorie a mediatorului chimic, ca și desensibilizarea în prezența unui exces cronic de agonist. Aceste fenomene pot fi semnificative clinic. Creșterea efectului vasoconstrictor și hipertensiv al noradrenalinei, la bolnavii tratați cu neurosimpatolitice (guanetidină, rezerpină), se explică, cel puțin în parte, prin sensibilizarea structurilor vasculare postsinaptice, ca urmare a privării lor de controlul simpatic, respectiv al lipirii receptorilor adrenergici de agonistul



fiziologic — noradrenalina. Diminuarea eficacității stimulamentelor beta-adrenergice, de felul izoprenalinei, atunci cînd sînt folosite abuziv în astmul bronșic, se datorește, probabil, desensibilizării musculaturii netede bronșice, respectiv micșorării progresive a răspunsului structurilor receptoare, supuse cronic la acțiunea stimulantă exercitată de medicamentul agonist. Hormonii pot avea, de asemenea, influențe reglatoare — negative sau pozitive — asupra receptorilor. Insulina în exces diminuează cantitatea de receptori specifici, prolactina și angiotensina o cresc; estrogenii măresc cantitatea de receptori pentru progestative și prolactină.

Medicamentele care se fixează de receptori și îi acționează sînt de tip *agonist*. Cele care se fixează, dar nu îi acționează, sînt de tip *antagonist*. Antagoniștii împiedică în mod specific fixarea agoniştilor de receptori, deci le împiedică efectul.

În cazul agoniştilor cuplarea de receptori se traduce prin efect. Conform *teoriei ocupaționale*, efectul este proporțional cu numărul receptorilor ocupați de medicament. Interacțiunea moleculelor de medicament cu macromoleculele receptoare se conformează, de regulă, *legii acțiunii maselor*, cantitatea receptorilor ocupați ( $C_{mr}$ ) fiind proporțională cu cantitatea de medicament ( $C_m$ ) și cu cantitatea de receptori disponibili ( $C_r$ ). Intervin de asemenea 2 constante ale reacției — constanta ritmului de asociere ( $k_1$ ) și cea a ritmului de disociere ( $k_2$ ); raportul  $k_1/k_2 = k_a$  reprezintă constanta de echilibru a reacției sau constanta de afinitate. Relația corespunzătoare este:

$$C_{mr} = \frac{C_m \cdot C_r \cdot k_1}{k_2} = C_m \cdot C_r \cdot k_a$$

Deoarece concentrația complexului medicament-receptor corespunde efectului:

$$E = C_m \cdot C_r \cdot k_a$$

Efectul este deci direct proporțional cu doza de medicament, cantitatea receptorilor disponibili și afinitatea pentru receptori.

Înregistrarea grafică a relației *doză (concentrație) — efect* realizează o curbă hiperbolică cu convexitatea în sus. Înscrierea semilogaritmică, log doză-efect, realizează o curbă sigmoidă, care permite detalierea datelor corespunzătoare dozelor mici și cuprinderea unui domeniu de doze mai larg. Centrul de simetrie al acestei curbe, din porțiunea ei mijlocie, în linie dreaptă, definește doza care produce 50% din efectul maximal. Cînd 2 medicamente acționează asupra acelorași receptori, producînd același tip de efect, forma curbelor este aceeași; cînd mecanismul de acțiune este diferit, forma curbelor se deosebește.

Atunci cînd o substanță se cuplează cu toți receptorii disponibili și îi acționează, *efectul este maximal*. Eficacitatea maximă indică *intensitatea de acțiune* a unui medicament, figurată prin înălțimea curbei proiectate pe ordonată. *Afinitatea* pentru receptori variază cu substanța, conform constantei de echilibru a reacției,  $k_a$ . Aceasta explică de ce substanțe care acționează aceiași receptori pot fi active în doze diferite, adică au o *potență* diferită. Potența, care exprimă domeniul dozelor eficace, este figurată prin proiecția curbei pe ordonată. Atunci cînd moleculele de medicament ocupă 50% din receptori, deci la 50% din



efectul maximal, concentrația medicamentului corespunde reciprocei constantei de afinitate —  $1/k_a$ , parametru folosit pentru definirea cifrică a potenței.

Aplicarea simplă a legii acțiunii maselor, teoria ocupațională, nu poate explica toate aspectele cantitative ale interacțiunii medicament-

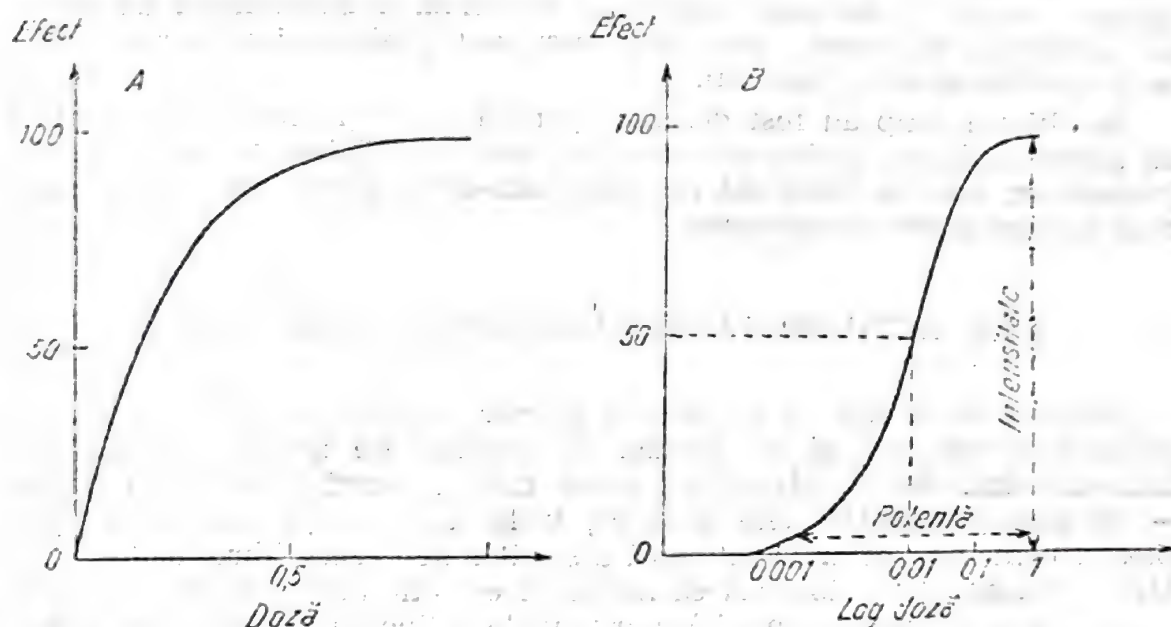


Fig. 12. — Curba hiperbolică doză-efect (A) și curba sigmoidă log doză-efect (B).

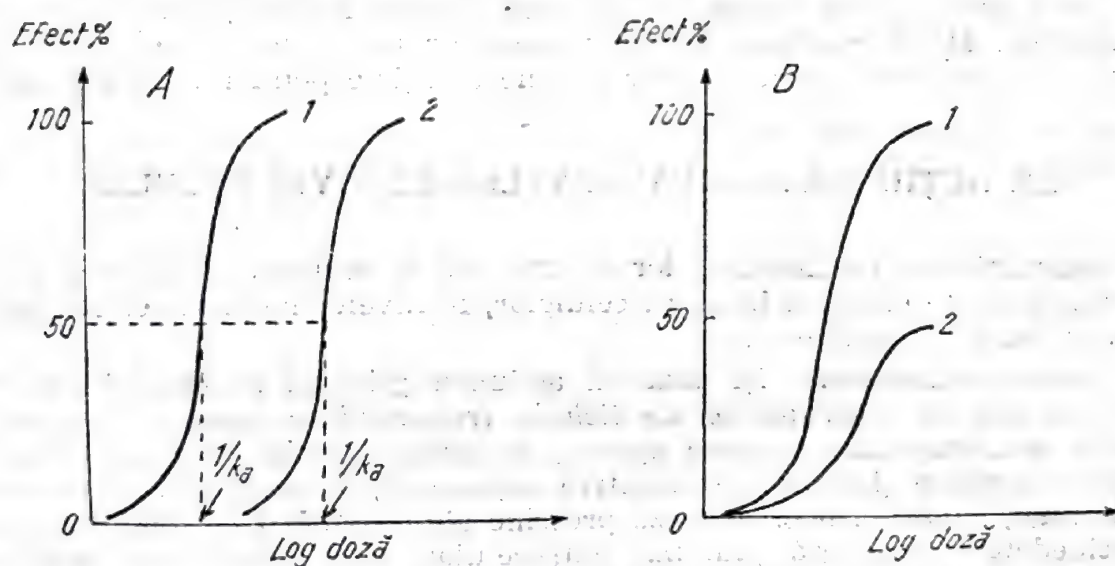


Fig. 13. — Curbele log doză-efect.

A — curbele sigmoide pentru 2 substanțe care acționează în același mod, au aceeași eficacitate, dar potență diferită; dozele active, respectiv constanta de afinitate —  $k_a$  — sînt mai mici pentru substanța 1 decît pentru substanța 2; B — curbele log doză-efect pentru 2 substanțe cu eficacitate diferită: substanța 1 agonist deplin și substanța 2 agonist parțial.

receptor. Astfel, dacă efectul ar depinde numai de cantitatea receptorilor ocupați, substanțele care acționează asupra acelorași receptori ar trebui să aibă, obligator, aceeași intensitate de acțiune, ceea ce uneori nu corespunde realității. Conform teoriei activității intrinseci, fixarea de



receptori nu are consecințe egale în cazul tuturor agoniştilor — acţionarea aceluiaşi receptori poate declanşa, în funcţie de substanţă, efecte de intensitate diferită. Corespunzător, se descriu *agonişti deplini*, care au o activitate intrinsecă maximă, respectiv provoacă un efect maximal, şi *agonişti parţiali*, care provoacă efecte submaximale (în comparaţie cu agonişti deplini). Se poate considera că există o gamă largă de valori ale activităţii intrinseci, între 0 (pentru antagonişti) şi valoarea maximală (pentru agonişti deplini).

În ultimul timp au fost descrise, pentru anumiţi receptori, suprafeţe de fixare multiple, active sau inactive, care pot fi independente sau în interrelaţie, ceea ce complică relaţiile doză-efect, dar poate explica anumite particularităţi ale acestora.

### 2.1.2. ACŢIUNILE MEDICAMENTOASE NESPECIFICE

Anumite substanţe nu acţionează primar specific asupra unor macromolecule receptoare, ci au acţiuni nespecifice, de natură chimică sau fizico-chimică. Astfel, efectul se poate datora reacţiei acide sau bazice — de exemplu, antiacidele gastrice, utile la ulceroşi, sau substanţele folosite pentru corectarea sistemică a stărilor de dezechilibru acido-bazic. Alte medicamente acţionează ca molecule osmotice active — de exemplu, manitolul (un diuretic osmotic), purgativele saline, substituenţii coloidali de plasmă. Anestezicele locale blochează transmisia impulsului nervos probabil prin acţiune nespecifică, de modificare a fluidităţii membranelor neuronale. Dezinfectantele dezorganizează brutal structura celulară sau împiedică nespecific funcţia unor enzime esenţiale pentru viaţa celulară.

## 2.2. ACŢIUNEA MEDICAMENTELOR LA NIVEL CELULAR

Interacţiunea medicamentelor cu moleculele endogene, acţiunea primară, se poate exercita în afara celulelor, la nivelul membranei celulare sau în interiorul celulelor.

Unele medicamente îşi exercită acţiunea primară în *mediul extracelular* sau în *rezervoarele de lichide transcelulare* (sucuri digestive, lichid cefalorahidian, umoare apoasă, endolimfă, lichid articular). Antiacidele gastrice şi enzimele digestive acţionează, de exemplu, în tractul intestinal, heparina neutralizează proteine ale coagulării în sânge, sodiu-, calciuedetatul chelează plumbul extracelular, antibioticele pot acţiona asupra bacteriilor din lichidul cefalorahidian etc.

### 2.2.1. ACŢIUNILE ASUPRA MEMBRANEI CELULARE

Multe medicamente acţionează asupra membranei celulare, pe care o pot influenţa direct sau prin intermediul unor receptori specifici. Rezultă modificări de permeabilitate, este modificată funcţia unor enzime membranare, sau membrana poate fi dezorganizată.



Modificarea permeabilității ionice a membranelor se poate datora deschiderii unor pori apoși, prin care circulă anumiți cationi sau anioni în sensul gradientului de concentrație. Translocarea ionică determină modificări ale potențialului membranal, respectiv modificări de funcționalitate — depolarizare cu excitație, hiperpolarizare cu inhibiție. Așa acționează, de exemplu, acetilcolina, adrenalina și noradrenalina (efecte alfa).

Traversarea membranelor de către ioni poate fi influențată și prin acțiunea asupra unor mecanisme transportoare specifice. Glicozidele tonocardice, de exemplu, modifică funcția unei ATP-aze membranare transportoare, determinând pierderea de potasiu și crescând disponibilitatea de ioni de calciu în miocard.

Membranele celulare conțin enzime foarte importante pentru starea membranei și pentru metabolismul celular. Dintre acestea, pe prim plan se situează adenilciclaza și guanilciclaza, enzime care catalizează formarea adenozinmonofosfatului ciclic (AMPc) și guanozinmonofosfatului ciclic (GMPc). Acești nucleotizi ciclici servesc drept intermediar între acționarea receptorilor de către diferite substanțe active exogene sau endogene și reacțiile metabolice consecutive. Ei sînt considerați mesageri secunzi (substanța activă fiind mesagerul prim).

AMP-ul ciclic, format în membrană, difuzează intracelular, unde activează proteinkinaze cu funcții biochimice majore; de asemenea este în interrelație cu procesele de distribuire celulară a ionilor de calciu (foarte importante pentru funcționalitate). Consecințele acumulării de AMPc depind de medicament și de celula țintă. În cazul catecolaminelor (efectul beta), de exemplu, proteinkinazele activate stimulează procese de fosforilare, cu creșterea glicogenolizei și, posibil, generarea de potențiale sinaptice; de asemenea este stimulată o trigliceridlipază, cu eliberarea de acizi grași din țesutul adipos. Unele prostaglandine, hormonii trofici hipofizari, glucagonul, hormonul paratiroidian, calcitonina sînt alte substanțe care acționează, probabil, prin intermediul AMP-ului ciclic.

GMP-ul ciclic funcționează ca mesager secund în interrelație complementară cu AMP-ul ciclic. Funcțiile sale metabolice sînt puțin cunoscute. Acest nucleotid mediază probabil efectele unor substanțe endogene sau medicamente — acetilcolină, catecolamină (efecte alfa), histamină, 5-hidroxitriptamină, unele prostaglandine, oxitocină etc.

Unele medicamente acționează brutal asupra membranelor celulare, pe care le alterează, împiedicînd funcțiile fiziologice, chiar omorînd celu-

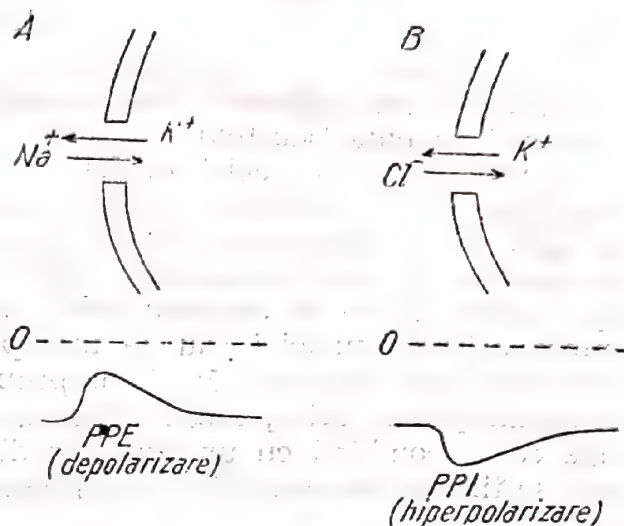


Fig. 14. — Permeabilizarea membranelor prin medicamente, cu translocarea ionică consecutivă:

A — depolarizare și generarea potențialului excitator (PPE); B — hiperpolarizare, potențial post-sinaptic inhibitor (PPI).



lele. Așa se explică, de exemplu, efectul bactericid sau fungicid al unor dezinfectante sau al unor antibiotice — polimixine, nistatină, amfotericină B.

### 2.2.2. ACȚIUNILE ASUPRA UNOR ORGANITE INTRACELULARE

Diferitele formațiuni intracelulare pot constitui locul de acțiune a unor medicamente (sau toxice).

*Nucleul*, bogat în acizi nucleici, este ținta acțiunii unor substanțe citotoxice. Agenții alkilanți polifuncționali formează punți pe catenele de ADN, împiedicând sinteza ADN și mitoza, ceea ce explică efectul anticanceros și, în anumite condiții, efectele mutagene și cancerigene. Analogi metabolici — ai acidului folic, purinelor, pirimidinelor — inhibă sinteza acizilor nucleici sau se încorporează în aceștia, modificându-le funcționalitatea biochimică; ei au proprietăți anticanceroase, antimicrobiene, antiprotozoarice, antimicotice sau antivirolice. Hormonii steroizi, după ce se combină cu un receptor din citoplasmă, pătrund în nucleu, unde se fixează de cromatină, modificând procesul de transcripție a ARN-ului.

*Ribozomii*, sediu al sintezei proteice, pot suferi influența unor medicamente — de exemplu, anumite antibiotice interferează funcția ribozomilor bacterieni, inhibând formarea proteinelor sau generând formarea de polipeptide anormale.

*Mitocondriile*, care cuprind enzimele responsabile de respirația celulară, sînt locul unde acționează cianurile. Acestea blochează citocromoxidaza, întrerupînd lanțul reacțiilor de oxidoreducere într-o etapă finală.

*Lizozomii* pot fi afectați prin hipoxie, acidoză sau agresiuni generatoare de inflamație, eliberînd enzime litice, capabile să tulbure profund biochimismul celular. Glucocorticoizii stabilizează membranele lizozomiale, protejînd celulele de agresiune, ceea ce explică, probabil, efectul antiinflamator și proprietățile anti-șoc ale acestor medicamente hormonale.

*Formațiuni veziculare sau granulare* din anumite celule conțin substanțe endogene — acetilcolină, catecolamine, histamină, 5-hidroxitriptamină — depozitate sub formă inactivă. Aceste substanțe pot fi eliberate în formă activă, funcționînd ca mediatori chimici sau avînd alte funcții biologice importante. Dispoziția lor biochimică și fiziologică poate fi modificată prin intervenție medicamentoasă.

*Eliberarea acetilcolinei*, mediator chimic colinergic, din veziculele sinaptice, în care este depozitată, este favorizată de ioni de calciu și inhibată de cei de magneziu. Toxina botulinică și beta-bungarotoxina (din veninul unor șerpi) împiedică eliberarea acetilcolinei, provocînd paralizie colinergică prin bloc presinaptic.

*Noradrenalina*, catecolamină depozitată sub formă de granule în terminațiile noradrenergice, servește drept mediator chimic la sinapsele simpatice terminale și unele sinapse din creier. Ea poate fi eliberată de amfetamină, efedrină și alte simpatomimetice indirecte. Neurosimpatoliticele — de exemplu, guanetidina, rezerpina — interferează procesul de

eliberare a noradrenalinei, ceea ce duce la paralizia terminațiilor simpatice. Metildopa se interpune în procesul de sinteză a catecolaminei, formînd un fals mediator chimic, care se depozitează, în locul noradrenalinei, în granulele specifice din unele terminații noradrenergice centrale.

Depozitele granulare de 5-hidroxitriptamină (*serotonină*), o indolamină care are, probabil, funcție de mediator chimic, pot fi golite sub influența rezerpinei, ceea ce ar contribui la efectele centrale, de tip neuroleptic, ale alcaloidului. Inhibarea descărcării neuronilor triptaminergici prin lisergidă (LSD) explică probabil efectul halucinogen al toxiciului.

*Histamina*, depozitată în granulele bazofile din mastocite, poate fi eliberată de către o serie de medicamente — morfină, tubocurarină etc. — care provoacă efecte histaminice. Compușii 48/80 și L 1935 sînt histaminoliberatori specifici.

### 2.3. ACȚIUNILE MEDICAMENTELOR ASUPRA DIFERITELOR APARATE ȘI SISTEME

Acțiunile la nivel molecular și celular se repercutează predominant asupra unor aparate și sisteme — sistem nervos vegetativ, sistem nervos central, sisteme de reglare umorală, organe efectoare.

#### 2.3.1. ACȚIUNILE ASUPRA SISTEMULUI NERVOS VEGETATIV

Un număr mare de medicamente își datoresc efectele *modificării controlului vegetativ al diferitelor organe interne*. Cunoașterea organizării anatomice și funcționale a celor 2 componente — *sistemul parasimpatic* și *sistemul simpatic* — este indispensabilă pentru înțelegerea *efectelor vegetative*.

Multe medicamente acționează în *porțiunea periferică* a sistemului nervos vegetativ, determinînd răspunsuri corespunzătoare stimulării sau inhibării parasimpaticului sau simpaticului. Efectele asupra organelor efectoare rezultă din modificarea echilibrului dintre influențele, de obicei antagonice, ale celor două sisteme. De exemplu, bronhiile sînt inervate stimulator de parasimpatic și predominant inhibitor de simpatic (influențe beta-adrenergice); stimularea medicamentoasă a parasimpaticului și inhibarea simpaticului provoacă bronhoconstricție, pe cînd inhibarea parasimpaticului și stimularea simpaticului provoacă bronhodilație, fenomene care trebuie cunoscute atunci cînd se tratează un astmatic.

Unele efecte vegetative se datoresc acțiunii medicamentoase asupra *componentelor centrale* ale sistemului nervos vegetativ, cum sînt centrul de control al presiunii arteriale și centrul tusei, zona chemoreceptoare declanșatoare și centrul vomei din bulb, centrul de reglare a temperaturii organismului, a presiunii arteriale, a unor procese metabolice, si-





tuată în hipotalamus, formațiunile implicate în integrarea vegetativă superioară de la nivelul sistemului limbic și al scoarței cerebrale.

Modificarea funcției sistemului nervos vegetativ se datorește, de regulă, influențării procesului de transmisie sinaptică a impulsului nervos, fapt dovedit cu certitudine pentru porțiunea periferică eferentă, mai

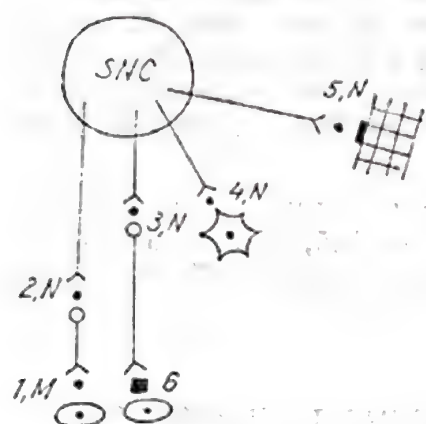


Fig. 15.

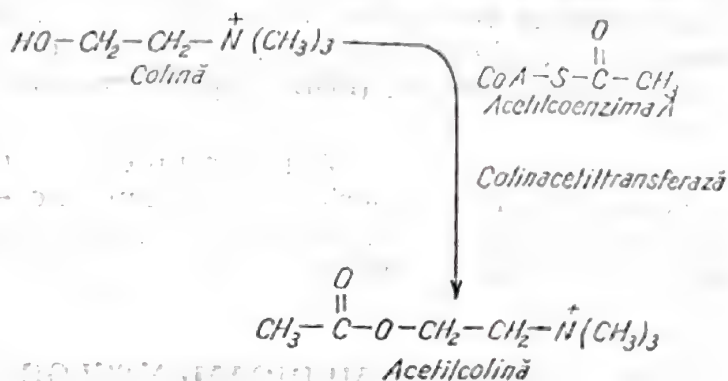


Fig. 16.

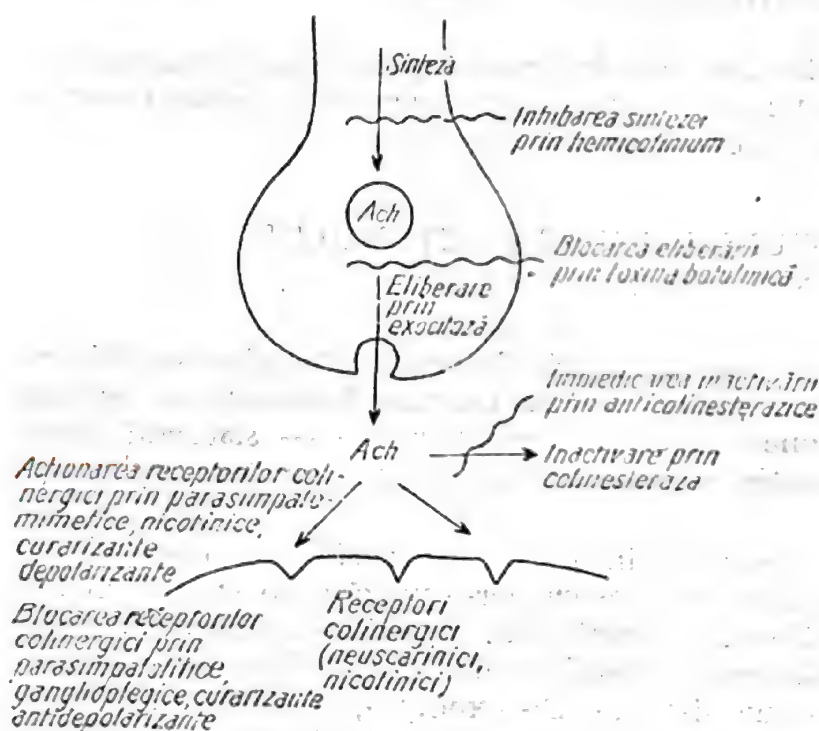


Fig. 15. — Sinapsele colinergice și adrenergice periferice. 1 — sinapsă parasimpatică terminală; 2, 3 — sinapse ganglionare; 4 — sinapsă neuromedulosuprarenală; 5 — sinapsă neuromusculară striată; 6 — sinapsă simpatică terminală. M = muscarinic; N = nicotinic; ● = acetilcolină; ■ = noradrenalină.

Fig. 16. — Sinteza acetilcolinei.

Fig. 17. — Sinapsa colinergică, dispoziția biochimică și fiziologică a acetilcolinei (ACh) și influențarea sa medicamentoasă.

ușor abordabilă. Medicamentele pot interveni în dispoziția biochimică și fiziologică a mediatorilor chimici acționând fie presinaptic, fie postsinaptic.

**Sinapsele colinergice** folosesc ca mediator chimic *acetilcolina*. Ele se găsesc, în principal, la periferia parasimpatică (sinapse neuroefectorii parasimpatice) și la nivelul ganglionilor vegetativi; sinapsele între nervii motori și mușchii striati sînt de asemenea colinergice.

Acetilcolina este sintetizată în citoplasma neuronilor colinergici din colină (captată din mediul extracelular) și acetat activ, sub influența

colinacetiltransferazei. Ea este depozitată, sub formă inactivă, în veziculele sinaptice. Potențialul de acțiune, ajuns la capătul axonului colinergic, provoacă depolarizare, cu influx de ioni de calciu; aceștia neutralizează sarcini negative de pe suprafața internă a membranei presinaptice, ceea ce permite fuziunea veziculelor sinaptice și eliberarea mediatorului chimic în fanta sinaptică. În continuare, acetilcolina se fixează de receptorii colinergici de pe membrana postsinaptică, determinând modificarea permeabilității ionice a acesteia. Translocarea ionică consecutivă provoacă depolarizare, care generează potențialul postsinaptic excitator, sau hiperpolarizare, respectiv un potențial postsinaptic inhibitor. Acțiunea este terminată prin inactivarea rapidă a acetilcolinei prin hidroliză enzimatică, catalizată de acetilcolinesterază.

Majoritatea medicamentelor care modifică transmisia colinergică acționează postsinaptic. Unele, de tip agonist, se fixează de receptorii colinergici și îi activează, stimulând sau inhibând structura postsinaptică. Altele, de tip antagonist, se fixează de receptori, dar nu-i activează, ci îi blochează competitiv cu agonistul endogen (mediatorul chimic — acetilcolina), căruia îi împiedică efectele. Receptorii colinergici se comportă unitar față de acetilcolină, dar pot fi acționați sau blocați diferențiat de alte substanțe, în funcție de particularitățile structurii lor chimice. Re-

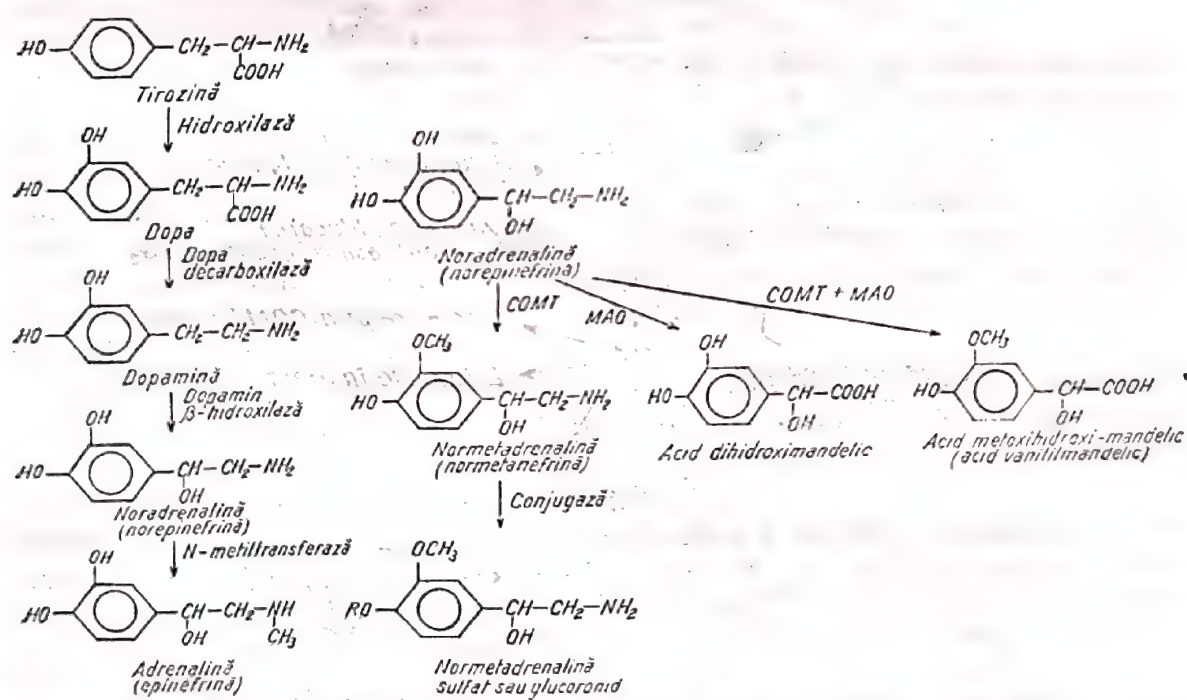


Fig. 18. — Sinteza catecolaminelor fiziologice — dopamină, noradrenalină, adrenalină (stînga); metabolizarea noradrenalinei (dreapta).

ceptorii de pe membrana structurilor efectoare inervate de parasimpatic — receptori muscarinici — sînt acționați specific de *parasimpatomimetice* și blocați de *parasimpatolitice*. Receptorii situați pe membrana neuronilor ganglionari — receptori nicotinici — sînt acționați specific de substanțele nicotinique și blocați de ganglioplegice. Placa terminală mo-



torie, de pe mușchii striati, cuprinde de asemenea receptori nicotinici; substanțele curarizante acționează la acest nivel, blocând transmisia de la nervul motor la mușchi, pe care îi paralizează. Inactivarea metabolică a acetilcolinei poate fi împiedicată prin substanțele anticolinesterazice, care au consecutiv efecte colinergice.

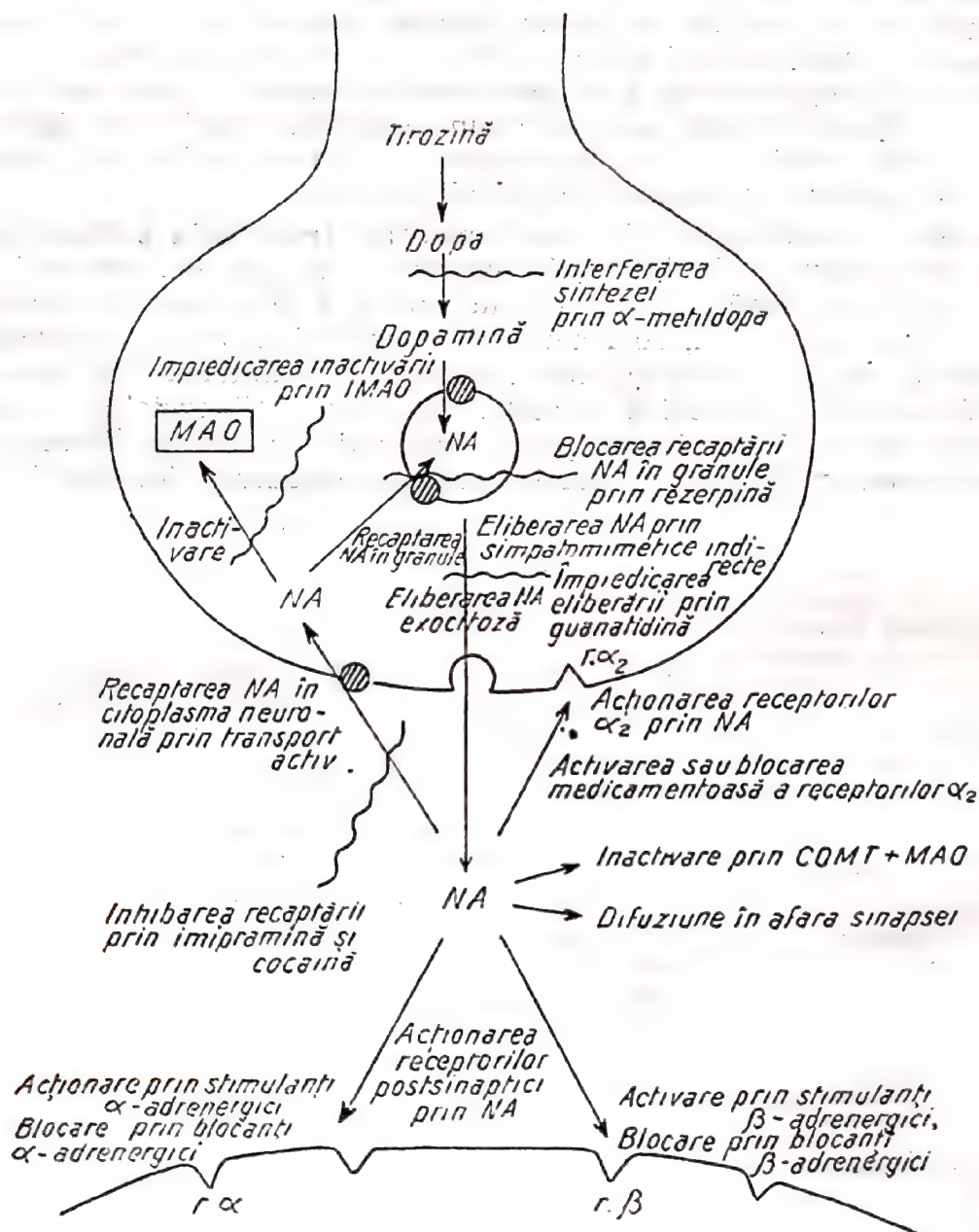


Fig. 19. — Sinapsa noradrenergică, dispoziția biochimică și fiziologică a noradrenalinei (NA) și influențarea sa medicamentoasă.

Sinapsele noradrenergice folosesc ca mediator chimic noradrenalina, o catecolamină endogenă. Ele se găsesc la periferia simpatică (sinapse neuroefectorii simpatice) și în creier. Noradrenalina este sintetizată în neuronii noradrenergici pornind de la un aminoacid — tirozina. Aceasta este hidroxilată formînd dopa, care prin decarboxilare se transformă în dopamină. Dopamina este transportată activ în vezicule granulare din

terminațiile axonale, unde, prin beta-hidroxilare, formează noradrenalina. Mediatorul chimic este depozitat, sub formă inactivă (legat de ATP și de proteine specifice, denumite cromogranine), în vezicule granulare. Impulsul nervos eliberează, prin exocitoză, noradrenalina în fanta sinaptică, fenomen dependent de ioni de calciu. Aceasta se fixează de receptorii adrenergici (mai exact noradrenergici), provocând efectele caracteristice. *Receptorii alfa<sub>1</sub>-, beta<sub>1</sub>- și beta<sub>2</sub>-adrenergici* sînt situați pe membrana postsinaptică, deci la nivelul structurilor efectoare. Acționarea receptorilor alfa provoacă, de regulă, fenomene excitatorii — de exemplu vasoconstricție. Receptorii beta<sub>1</sub> sînt responsabili de efectele stimulante miocardice, iar cei beta<sub>2</sub> de bronhodilație și vasodilație; efectele metabolice adrenergice (stimularea metabolismului energetic, creșterea glicemiei și a acizilor grași liberi din sînge) sînt tot de tip beta. Efectele alfa-adrenergice se datoresc, probabil, influențării permeabilității membranare, pe cînd cele beta-adrenergice sînt, probabil, predominant de ordin metabolic, fiind comandate prin intermediul adenilatului ciclic. *Receptorii alfa<sub>2</sub>* sînt situați pe membrana presinaptică; acționarea lor de către mediatorul eliberat în fanta sinaptică provoacă inhibarea eliberării acestuia, constituind un mecanism de autoreglare la nivelul sinapselor adrenergice. Terminarea efectului noradrenalinei se datorește, în principal, recaptării acesteia în terminația presinaptică. Recaptarea cuprinde un mecanism care transportă specific mediatorul din fanta sinaptică, prin membrana presinaptică, în citoplasma neuronală și un altul, care îl introduce în veziculele granulare de depozit. La terminarea efectului contribuie și difuzarea noradrenalinei în afara regiunii sinaptice. În cazul catecolaminelor endogene circulante (adrenalina și noradrenalina secretate de medulosuprarrenală), ca și atunci cînd acestea se introduc în organism ca medicamente, inactivarea se face mai ales prin intervenția unor enzime metabolizante — catecol-O-metiltransferaza (COMT) și monoaminooxidaza (MAO); principalul metabolit final este acidul 3-metoxi-4-hidroximandelic. MAO intervine și în metabolizarea noradrenalinei din citoplasma neuronală.

Medicamentele care acționează în domeniul noradrenergic (periferic) intervin în diferitele etape ale dispoziției biochimice și fiziologice a noradrenalinei, pre- și postsinaptic. *Simpatomimeticele indirecte* sau *neurosimpatomimeticele* de felul amfetaminei sau efedrinei eliberează noradrenalina din terminațiile simpatiche, reproducînd efectele stimulării nervilor simpatici. Adrenalina și noradrenalina, folosite ca medicamente, au proprietăți agoniste față de receptorii noradrenergici alfa și beta, fiind *simpatomimetice directe* sau *adrenomimetice* cu spectru larg de acțiune. Alte substanțe acționează electiv receptorii alfa<sub>1</sub>-, alfa<sub>2</sub>-, beta<sub>1</sub>- sau beta<sub>2</sub>-adrenergici, avînd un spectru de acțiune mai îngust. Astfel, fenilefrina și metoxamina sînt predominant agoniste alfa<sub>1</sub>-adrenergice, fiind folosite pentru acțiunea vasoconstrictoare. Izoprenalina stimulează receptorii beta-adrenergici, ea se utilizează ca bronhodilatator și stimulant miocardic; dobutamina, agonist cu predominanță asupra receptorilor beta<sub>1</sub>-adrenergici, are proprietăți stimulante miocardice, iar salbutamolul și fenoterolul, agoniști predominant beta<sub>2</sub>-adrenergici, au proprietăți bronhodilatatoare.



Clonidina și metildopa (prin intermediul metabolitului său alfa-metilnoradrenalina) stimulează receptorii alfa<sub>2</sub>-adrenergici de pe membrana presinaptică; ele inhibă consecutiv eliberarea de noradrenalină din terminațiile noradrenergice, provocând vasodilatație și hipotensiune arterială. La efectul hipotensiv contribuie și stimularea unor formațiuni alfa-adrenergice centrale, cu consecințe inhibitorii asupra simpaticului periferic. Aceste substanțe, deși agoniste, inhibă funcția simpaticului. Ele reprezintă o grupă aparte, care nu se încadrează nici printre simpatomimetice, nici printre simpatolitice.

Medierea noradrenergică poate fi inhibată prin *neurosimpatolitice*, cum sînt rezerpina sau guanetidina. Acestea acționează asupra terminațiilor noradrenergice, interferînd, prin diferite mecanisme, eliberarea mediatorului chimic și provocînd hipotensiune arterială. *Blocantele adrenergice* își datoresc efectele blocării receptorilor noradrenergici prin antagonism competitiv. Fentolamina este un blocant alfa-adrenergic, provocînd consecutiv vasodilatație. Prazosinul blochează electiv receptorii alfa<sub>1</sub> (fără a afecta pe cei alfa<sub>2</sub>) fiind utilizat ca antihipertensiv. Blocantele beta-adrenergice, de felul propranololului, sînt antagoniști competitivi cu acțiune electivă asupra receptorilor beta. Ele sînt folosite pentru efectele asupra inimii și circulației (efecte antianginos, antiaritmice și antihipertensive).

Procesul de recaptare a mediatorului adrenergic (respectiv de inactivare a acestuia) poate fi împiedicat prin interferarea funcției transportorului din membrana presinaptică. Astfel acționează cocaina, care consecutiv are proprietăți simpatomimetice. Imipramina are o acțiune similară, dar la nivelul sistemului nervos central, cu consecințe antidepressive. Inhibitorii de monoaminoxidază, care inhibă specific enzima responsabilă de inactivarea intraneuronală a noradrenalinei, au de asemenea proprietăți antidepressive, crescînd, ca și imipramina, disponibilul de catecolamine la nivelul unor sinapse din creier.

### 2.3.2. ACȚIUNILE ASUPRA SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

Medicamentele pot acționa *neselectiv* sau puțin selectiv, provocînd *stimularea* sau *deprimarea* cu caracter general a sistemului nervos central, așa cum fac *analepticele*, *anestezicele generale*, *hipnoticele*. Alte substanțe stimulează sau deprimă *selectiv* anumite formațiuni din creier, avînd efecte limitate la anumite funcții; așa acționează *medicamentele psihotrope*, *analgezicele*, *deprimantele motorii centrale*.

La nivel anatomo-fiziologic, efectele centrale se datoresc influențării sistemelor neuronale senzitivomotorii cu circuit lung, care sînt conectate secvențial într-o ordine ierarhică, sau influențării unor circuite mai scurte, intra- sau interregionale, cu funcții de reglare.

Ca mecanism intim, acțiunea poate fi *nespecifică*, de ordin fizico-chimic, cum este probabil cazul pentru anestezicele generale. De cele mai multe ori însă efectele sînt consecința influențării *specifice* a dispoziției și funcției unor chimicale endogene — mediatori chimici sau modulatori sinaptici. Astfel, efectele antiparkinsoniene ale L-dopa și bromocriptinei se datoresc stimulării prin mecanisme diverse a sinapselor dopaminergice nigrostriate. Efectele antipsihotice ale haloperidolului și neurolepticelor



fenotiazinice au fost atribuite blocării unor sinapse dopaminergice din sistemul limbic. Epuizarea mediatorului chimic din unele terminații noradrenergice și triptaminergice, prin rezerpină, are consecințe deprimante, pe când creșterea disponibilului de catecolamine în sinapse, prin imipramină (și alți compuși tricyclici) și prin inhibitorii de monoaminoxidază, explică probabil proprietățile antidepressive ale acestora. Stimularea alfa-adrenergică prin clonidină și blocarea beta-adrenergică prin propranolol, la nivelul unor formațiuni centrale, ar fi responsabile (cel puțin în parte) de efectul antihipertensiv. Efectul convulsivant al stricninei și picrotoxinei sînt probabil consecința blocării unor receptori ai glicinei, respectiv ai acidului gamaaminobutiric, aminoacizi care ar funcționa ca mediatori chimici inhibitori față de neuroni de asociație spinali și supraspinali. Analgezicele morfince acționează ca agonști de tipul enkefalinelor și endorfinelor, peptide endogene cu funcție modulatorie de tip inhibitor la nivelul unor sinapse centrale importante pentru integrarea senzației dureroase și pentru psihic.

### 2.3.3. ACȚIUNILE ASUPRA MECANISMELOR DE REGLARE HORMONALE ȘI UMORALE

*Hormonii* sînt substanțe fiziologice secretate de glandele endocrine. Ei acționează la distanță, reglînd funcțiile anumitor celule și contribuind la integrarea lor în complexul organismului unitar.

Hormonii, ca atare, pot fi administrați pentru corectarea deficitului secretor al glandelor endocrine, acționînd ca *medicație de substituție*. De asemenea pot folosi pentru testarea funcțiilor endocrine și a răspunsului la hormoni. Excesul hormonal provoacă tulburări metabolice caracteristice și poate fi cauză de dezechilibre endocrine, interferînd mecanisme de reglare și autoreglare în acest domeniu. Anumiți hormoni sînt indicați în tratamentul unor boli neendocrine, unde sînt utili prin proprietățile lor *farmacologice*. Exemplul cel mai ilustrativ este cel al glucocorticoizilor, larg folosiți pentru efectul antiinflamator intens.

Modalitățile prin care hormonii își exercită efectele nu sînt încă deplin lămurite. Hormonii peptidici, factorii de eliberare, adrenalina acționează pe receptori specifici de pe membranele celulelor țintă, activînd consecutiv adenilciclaza, cu acumulare de AMP ciclic și modificînd echilibrul ionilor de calciu. Hormonii steroidieni intră în celulă și se fixează de un receptor citoplasmatic, formînd un complex, care pătrunde în nucleu, unde se leagă de cromatină; prin acest proces este controlată cantitatea de ARN mesager, respectiv sinteza anumitor proteine. Hormonii tiroidieni acționează direct asupra unor receptori din cromatina nucleară.

Chimia de sinteză a reprodus structura multor hormoni. Au fost realizate molecule, mai mult sau mai puțin înrudite cu hormonii naturali, cu anumite avantaje față de aceștia — de exemplu estrogeni, progestative sau glucocorticoizi de sinteză. Au fost obținute medicamente care modifică sinteza sau eliberarea hormonilor — de exemplu tiouracilii, care blochează sinteza hormonilor tiroidieni, sau sulfamidele antidiabetice, care stimulează secreția beta-insulară de insulină. De asemenea au fost



sintetizați compuși care antagonizează competitiv efectele unor hormoni fiziologici — de exemplu antiestrogenii folosiți în cancerul de sân.

*Autacoizii sau substanțele tisulare active* sînt compuși endogeni, care acționează la locul formării sau eliberării, intervenind în diferite procese fiziologice sau fiziopatologice. În această categorie se încadrează unele amine biogene — *histamina*, *5-hidroxitriptamina* (care are și funcții de mediator sinaptic), o grupă de polipeptide — *kininele*, *angiotensina*, ca și cîțiva derivați ciclizați ai acizilor grași, denumiți *prostaglandine*.

Autacoizii pot prezenta interes farmacologic ca atare, dar mai ales prin substanțele de sinteză care le modifică acțiunile. Antihistaminicele, de exemplu, sînt medicamente care blochează competitiv receptorii histaminergici, împiedicînd intervenția histaminei în anumite procese patologice — reacții alergice de tip anafilactic, hipersecreție gastrică (după cum sînt blocați receptorii de tip  $H_1$  sau  $H_2$ ). Inhibarea formării unor prostaglandine este probabil responsabilă de efectul antiinflamator al acidului acetilsalicilic și al altor antiinflamatorii nesteroidiene.

*Vitaminele*, *sărurile minerale* și *oligoelementele* capătă, în anumite condiții, calitate de medicament, fiind utile mai ales pentru tratamentul stărilor patologice provocate de carențele nutriționale specifice.

#### 2.3.4. ACȚIUNILE ASUPRA APARATELOR EFECTOARE

Efectele medicamentelor asupra diferitelor aparate efectoare din periferie se datoresc fie *acționării directe* a structurilor componente — mușchi netezi, miocard, glande —, fie *influențării controlului vegetativ sau umoral* al acestora. Musculatura netedă a vaselor, de exemplu, poate fi relaxată prin vasodilatatoare cu acțiune directă asupra mușchilor netezi — de exemplu papaverina, hidralazinele, prin substanțe care diminuează controlul simpatic vasomotor — de exemplu guanetidina (care are acțiune periferică) sau clonidina (cu acțiune centrală) și prin substanțe care interferează controlul umoral al tonusului vascular — de exemplu diureticele sau antagoniștii sistemului renină-angiotensină.

Acțiunea directă asupra structurilor efectoare implică probabil acționarea sau blocarea unor receptori specifici, fenomene de membrană, ca și modificări ale conținutului celulelor în nucleotizi ciclici.

Anumite substanțe acționează în afara celulelor — de exemplu heparina inhibă factori ai coagulării care se găsesc în sânge. De asemenea unele medicamente acționează direct asupra secrețiilor glandulare — antiacidele gastrice neutralizează acidul clorhidric din suc gastric, mucoliticele desfac fibrele de mucină din secrețiile traheobronșice etc.

#### 2.3.5. EFECTELE MEDICAMENTELOR ASUPRA ORGANISMULUI CA UN ÎNTREG, VARIAȚIILE INDIVIDUALE LA ACȚIUNEA MEDICAMENTELOR

Efectele medicamentelor, declanșate de acțiunea primară, la nivel molecular, se dezvoltă în cascadă, cuprinzînd celulele, țesuturile, organele și sistemele, declanșînd reacții și contrareacții în forme integrate. Intervin reglări de tip retroaferent, fenomene de adaptare, reflexe compensatorii, care complică tabloul efectului farmacologic global.



### 2.3.5.1. FACTORII INDIVIDUALI CARE MODIFICĂ EFECTELE MEDICAMENTELOR

Pe lângă variabilele care țin de condițiile de administrare a medicamentelor, efectele medicamentelor pot fi influențate prin variabile dependente de sistemul biologic, cum sînt greutatea și dimensiunea corporală, vîrsta, sexul, starea de sănătate sau boală. Acestea pot modifica dispoziția medicamentelor în organism, adică comportarea farmacocinetică, sau acțiunea la nivelul țesutului țintă și reacțiile consecutive, adică comportarea farmacodinamică.

*Greutatea și dimensiunea corporală* sînt factori care influențează concentrația medicamentului la locul de acțiune. Dozele medii la adult sînt calculate obișnuit pentru persoane între 18 și 65 de ani, cu o greutate medie de 70 kg. Cum greutatea variază cu individul, corecția se poate face după formula:

$$\text{doza individuală} = \frac{\text{doza medie}}{70} \times \text{greutatea corporală (kg)}.$$

Pentru persoanele foarte slabe și pentru obezi intervin deosebiri mari în volumul lichidian, ceea ce impune corectarea dozei. La cei foarte slabi volumul lichidian reprezintă circa 70% din greutate, la obezi circa 50%, de aceea concentrațiile realizate de medicament sînt mai mici la primii și mai mari la ultimii. În consecință, persoanele subponderale trebuie să primească doze mai mari, iar obezii doze mai mici (calculate la greutatea corporală). Excepție fac substanțele care se acumulează în țesutul adipos în proporție mare, pentru care — la obezi — sînt necesare doze corespunzător mai mari (de exemplu, anestezicele generale). Raportarea la suprafața corporală permite o ajustare mai riguroasă a dozelor (suprafața poate fi citită după o nomogramă, în funcție de greutate și înălțime).

*Vîrsta* exercită influența de ordin cantitativ, legate de greutatea corporală (mai ales la copii). De asemenea intervin influențe calitative, determinate de deficitul procesului de absorbție și, mai cu seamă, al proceselor de epurare (metabolizare, excreție renală), la copiii mici și la bătrîni.

*Sexul* nu influențează de obicei semnificativ efectele medicamentelor, în afara diferenței legate de greutatea corporală (mai mare la bărbați decît la femei). Excepție face perioada sarcinii, cînd particularitățile hormonale, ca și prezența fătului, pot determina modificări farmacocinetice și farmacodinamice.

*Starea fiziologică* poate modifica reacțiile la medicamente. În general, cu cît un sistem funcționează mai intens, cu atît efectul substanțelor care îl stimulează este mai slab, iar cel al substanțelor care îl deprimă este mai puternic; invers, cu cît funcția este mai redusă, cu atît substanțele stimulante sînt mai active și cele deprimante mai puțin active. Așa se explică, de exemplu, de ce medicamentele care relaxează musculatura netedă sînt mai eficace în stările spastice. Efectele medicamentelor sînt, de asemenea, mai evidente atunci cînd se exercită în același sens cu tendințele fiziologice — hipnoticele sînt mai active seara la culcare, antipireticele sînt mai eficace cînd febra tinde să scadă în mod spontan etc. Disponibilitatea funcțională a sistemului acționat de medicament poate



fi determinantă — de exemplu, sulfamidele antidiabetice sînt ineficace cînd pancreasul endocrin este epuizat, în diabetul juvenil.

*Stările patologice* condiționează uneori efectul medicamentelor. Astfel, de exemplu, stimularea forței contractile a miocardului prin tonicardice are consecințe hemodinamice favorabile numai la bolnavii cu insuficiență cardiacă, diureticele sînt eficace în condiții de retenție hidrosalină, glucocorticoizii își dovedesc utilitatea în prezența inflamației. În plus, stările patologice pot modifica efectele medicamentelor, fie interferînd dispoziția lor în organism, fie modificînd reactivitatea țesuturilor țintă. De exemplu, insuficiența hepatică, insuficiența renală limitează epurarea și favorizează acumularea de cantități toxice pentru unele medicamente; hipertiroidienii sînt foarte sensibili la catecolamine (reacțiile adverse cardiace sînt frecvente), dar răspund relativ slab la digoxină etc.

*Expunerea anterioară la medicamente* poate modifica reacția organismului. Pot apărea stări de *hiporeactivitate* sau *hiperreactivitate*. Astfel, tratamentul îndelungat cu anumite substanțe — analgezice, morfinice, hipnotice etc. — scade progresiv eficacitatea acestora, dezvoltînd starea de *toleranță*; administrarea repetată, la intervale scurte, a cîtorva doze de efedrină dezvoltă *tahifilaxie*, adică o stare de toleranță acută la efectele acestui simpatomimetic. Stările de hiperreactivitate se pot datoră *hipersensibilizării prin denervare chimică* — de exemplu sensibilitatea vaselor la acțiunea noradrenalinei este mult crescută la bolnavii sub tratament cu guanetidină, neurosimpatolitic care suprimă controlul simpatic vasomotor. O situație particulară este aceea a *hipersensibilității alergice*, care se datorește intervenției unor mecanisme imune cu caracter patologic.

### 2.3.5.2. SITUAȚIA CLINICĂ, EFECTUL PLACEBO

Situația clinică, ce asociază factori de stimulare senzorială (prin spectaculozitatea actului terapeutic, durerea provocată etc.), atitudinea medicului, motivația prealabilă și ambianța socială, influențează mult efectele medicamentelor.

Complexitatea psihicului uman și contextul social în care trăiește omul îl fac deosebit de susceptibil la sugestie și autosugestie. *Efectul placebo* poate fi definit ca efectul favorabil, de natură psihică, al oricărei substanțe sau procedeu terapeutic, care survine independent sau puțin dependent de efectele farmacologice propriu-zise ale substanței sau de efectele specifice ale procedurii terapeutice folosit. Corespunzător, prin *placebo* se înțelege orice procedeu terapeutic capabil să modifice, de obicei în sens favorabil (real sau aparent), starea bolnavului, dar lipsit în mod obiectiv de activitate specifică în situația dată. Cînd consecințele sînt negative, apărînd ca reacții adverse, efectul se numește *nocebo*.

Mecanismul efectului placebo (sau nocebo) nu este deplin lămurit. Unul din factorii favorizanți este existența relațiilor pacient-medic (sau tămăduitor necalificat), fie ca o experiență trecută, fie, mai ales, în desfășurarea prezentă, dinamică. Condiționarea unor experiențe privind medicul, actul terapeutic sau starea de boală poate influența puternic răspunsul. Reacțiile placebo sînt mai intense și mai frecvente cînd tratamentul se adresează unor simptome subiective — de exemplu, durere, anxietate,



greață — sau unor parametri biologici sub control vegetativ sau endocrin puternic, de exemplu secreție gastrică, motilitate intestinală, presiune arterială. Speranța, teama și alte fenomene de ordin afectiv, favorizează efectul placebo. Alt factor favorizant este evoluția variabilă, individuală sau în timp, a stării patologice tratate.

Persoanele care reacționează la placebo, așa-numiții *placeboreactivi*, se încadrează în populația obișnuită, fără să prezinte caracteristici psihologice sau biologice definite. Opinia că bolnavii labili psihic sau cei cu comportament isteric, au o tendință crescută de a reacționa la placebo este probabil tot atât de falsă ca și ideea că simptomele sau bolile care răspund la placebo nu sînt reale sau sînt de natură pur psihică. De cele mai multe ori reactivitatea placebo nu poate fi prevăzută la un anumit individ. Uneori, aceeași persoană poate reacționa diferit, în funcție de timp, de boala tratată sau de medicamentul folosit. În general, se apreciază că proporția placeboreactivilor este de circa 35% în caz de dureri postoperatorii, cefalee, dureri anginoase, anxietate, tensiune psihică, tulburări de afect, tuse, răceală comună, ceva mai puțin în alte situații — de exemplu *status astmatics*, hipertensiune arterială, stări depresive severe. Spectaculozitatea tehnicii de tratament, puterea de convingere a celui care-l aplică, reclama (sub forme deschise sau mascate) bine dirijată, pot crește proporția placeboreactivilor pînă la 75%. Fenomenele organice clare, ca dezvoltarea tumorilor canceroase sau leziunile osoase vizibile radiologic, nu suferă practic influențe de tip placebo.

În cercetarea de farmacologie clinică efectul placebo poate modifica rezultatele, creînd o imagine falsă despre eficacitatea și/sau inocuitatea medicamentelor, de aceea el trebuie controlat, folosind o metodologie de studiu adecvată. În condiții terapeutice, efectul placebo, utilizat în mod rațional și respectînd condițiile de etică profesională, poate fi foarte util, întărind eficacitatea reală, farmacologică și realizînd un beneficiu suplimentar pentru bolnav.

### 2.3.5.3. RELAȚIILE ÎNTRE DOZĂ ȘI EFECTUL FARMACOLOGIC GLOBAL

Relațiile între doza de medicament și efectul farmacologic global, așa cum acesta se evidențiază la persoanele sănătoase sau bolnave, sînt mult mai complicate decît cele stabilite la nivelul unor sisteme simple, de exemplu prin studii *in vitro*. Reprezentate grafic, relațiile doză-efect global îmbracă forme variate. Atunci cînd efectul global sumează mai multe efecte, exercitate direct sau indirect, asupra unor organe și sisteme diferite, reprezentarea poate fi polimodală, înglobînd curbele simple ale fiecărei componente.

Stabilirea relațiilor doză-efect la om permite măsurarea a doi indicatori importanți terapeutic — intensitatea efectului și potența.

*Intensitatea efectului*, exprimată prin efectul maximal (înălțimea curbei doză-efect), poate fi egală sau diferă de la un medicament (sau grupă de medicamente) la altul. Astfel, intensitatea efectului analgezic al acidului acetilsalicilic și al aminofenazonei este similară, dar aceste analgezice sînt mult mai puțin active decît morfina, ceea ce justifică utilizarea analgezicelor morfinice pentru combaterea durerilor puternice



— în cancer, infarctul de miocard etc. — care nu pot fi calmate prin analgezicele de tipul acidului acetilosalicilic.

Cunoașterea *potenței*, care măsoară domeniul dozelor eficace (proiecția curbei doză-efect pe abscisă), este necesară pentru stabilirea dozelor terapeutice. Diferența de potență nu este însă un factor major în condiții clinice, deoarece ea marchează numai diferențele între dozele utile. Glucocorticoizii, de exemplu, au potențe diferite, dar aceeași intensitate a efectului antiinflamator, indicarea lor în doze potrivite realizând același beneficiu terapeutic; folosirea diferențiată este în funcție de alte proprietăți farmacodinamice sau farmacocinetice. Diferitele diuretice tiazidice au, de asemenea, potențe diferite, dozele utile variind de la 0,5 mg la 500 mg (după compus), dar utilitatea lor clinică este practic aceeași, intensitatea efectului fiind similară.

Considerarea comparativă a efectului medicamentelor la diferite persoane, după ce se exclud toate sursele de variabilitate cunoscute — greutate corporală, vîrstă, sex, stare fiziologică sau patologică etc. — evidențiază diferențe individuale, determinate de particularități genetice, care marchează *variabilitatea biologică*. Aceste variații individuale pot fi exprimate matematic și reprezentate grafic. Pentru aceasta se folosesc colectivități la care se înregistrează procentul de indivizi care reacționează printr-un răspuns cuantal, de tip tot sau nimic, la doze crescînde de medicament (efectul cuantal, spre deosebire de cel gradat, este caracterizat prin prezența sau absența sa). Curba doză-efect cuantal exprimă frecvența, nu intensitatea efectului (ca în cazul curbelor doză-efect gradat).

Distribuția normală a frecvenței răspunsurilor individuale (în funcție de logaritmul dozelor) construiește o curbă în formă de clopot, simetrică (curba Gauss). Majoritatea indivizilor din populația studiată sînt îngrămădiți în jurul porțiunii superioare a clopotului, la mijlocul căreia se situează *doza eficace medie* sau DE 50 (respectiv *doza toxică medie* sau *doza letală medie*, dacă se urmărește un efect toxic sau moartea). Dispersia în jurul mediei, exprimată prin deviația standard, măsoară variabilitatea. Curba distribuției frecvenței se poate construi în mod integrat, pentru fiecare doză înregistrînd sumat procentul de indivizi care răspund la doza respectivă și la toate dozele mai mici. Se realizează astfel o curbă sigmoidă, mai ușor de mînuit, care înregistrează distribuția cumulativă a frecvenței răspunsurilor individuale. Asemenea curbe permit exprimarea cantitativă a eficacității terapeutice și a riscului toxic, în condițiile folosirii clinice a medicamentelor, la un număr mare de bolnavi, fiecare cu o individualitate proprie.

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- BAXTER J. D., FINDER J. W. — Hormone receptors, *New Engl. J. Med.*, 1979, 301, 1149; BLASCHKO H., MUSCHOLL E. (sub red.) — Catecholamines, *Handbuch der Experimentellen Pharmakologie*, vol. 33, Ed. Springer, Berlin, 1972; COOPER J. R., BLOOM F. E., ROTH R. H. — The biochemical basis of neuropharmacology, ed. a III-a, Oxford University Press, New York, 1978; DOBRESCU D. — Probleme actuale de farmacologie generală privind acțiunea medicamentelor, *Practica Farm.*, 1971, 4, 3; GOLDSTEIN A., ARONOV L., KALMAN S. M. — Principles of drug action, ed. a II-a, Ed. Willey, New York, 1974, p. 1—128; GOODMAN L. S., GILMAN A. (sub red.) — Goodman and Gilman's The pharmacological basis of



therapeutics, Ed. MacMillan, New York, 1980, p. 28—90 și 235—257; GRINGAUZ A. — Drugs, how they act and why, Ed. Mosby, St. Louis, 1978, p. 27—75; GUILLEMIN R. — Peptides in the brain, *Science*, 1978, 202, 390; HALL Z. W. — Release of neurotransmitters and their interactions with receptors, *Ann. Rev. Biochem.*, 1972, 41, 925; KLINGE E. (sub red.) — Receptors and cellular pharmacology, Proceedings of the Sixth International Congress of Pharmacology, vol. 1, Pergamon Press, Oxford, 1976; LANGER S. Z. — Presynaptic regulation and their role in the regulation of transmitter release, *Brit. J. Pharmacol.*, 1977, 60, 481; LEVINE R. R. — Pharmacology, drug actions and reactions, Ed. Little Brown, Boston, 1978, p. 27—46 și 169—299; MAGUIRE M. M., ROSS E. M., GILMAN A. G. — Beta-adrenergic receptor, *Adv. Cycl. Nucl. Res.*, 1977, 8, 2; MICHELSON M. J., ZEIMAL E. V. — Acetylcholine, Pergamon Press, Oxford, 1973; MIYAMOTO M. D. — The actions of cholinergic drugs on motor nerve terminals, *Pharmacol. Rev.*, 1978, 29, 226; MOISĂ L. — Unele probleme actuale ale farmacodinamiei medicamentului, *Rev. Med. Chir. (Iași)*, 1974, 2, 497; PATON D. M. (sub red.) — The release of catecholamines from adrenergic neurons, Pergamon Press, Oxford, 1979; POP S., CUPARENCU B., BÎRZU T., KORI M., SAFTA L. — Receptorii farmacologici, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1977; PHILLIS S. V. — The pharmacology of synapses, Pergamon Press, Oxford, 1970; RANG H. P. (sub red.) — Drug receptors, University Park Press, Baltimore, 1973; RANG H. P. — Acetylcholine receptors, *Q. Rev. Biophys.*, 1975, 7, 283; RAWLINS M. D. — Variability in response to drugs, *Brit. Med. J.*, 1974, 4, 91; SIMITI I., SCHWARTZ I. — Structura chimică, activitate biologică, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1977; SMITH S. E., RAWLINS M. D. — Variability in human drug response, Ed. Butterworths, Londra, 1973; SMYTHIES J. R., BRADLEY R. J. (sub red.) — Receptors in pharmacology, Ed. Marcel Dekker, New York, 1978; STROESCU V. — Efectul placebo și substanțele placebo, *Med. internă (Buc.)*, 1975, 27, 3; VOICU V., OLINESCU R. — Mecanisme enzimatice în farmacodinamie, Ed. științifică și enciclopedică, București, 1977.



### 3. REACȚIILE ADVERSE ȘI STĂRILE PATOLOGICE PRODUSE DE MEDICAMENTE, INTOXICAȚIILE ACUTE MEDICAMENTOASE, DEPENDENȚA

#### 3.1. REACȚIILE ADVERSE LA MEDICAMENTE

*Reacțiile adverse* la medicamente sînt reacții nocive, care apar la dozele folosite obișnuit în condiții clinice. Ele trebuie deosebite atît de *efectele nedorite de ordin farmacodinamic* — de exemplu uscăciunea gurii provocată de atropină — care pot fi neplăcute, dar nu sînt de obicei nocive, cît și de *fenomenele de intoxicație acută* — de exemplu coma barbiturică — care apar la dozele mari, ce depășesc pe cele utilizate în terapeutică. Aceste categorii de efecte nu sînt întotdeauna ușor de delimitat — efectele nedorite farmacodinamice au uneori caracter nociv, deci se încadrează printre reacțiile adverse, după cum un anumit tip de reacții adverse, cele toxice, survin la doze relativ mari.

Semnalările privind frecvența reacțiilor adverse în condiții de spitalizare (statistici apusene) prezintă cifre foarte variate, cuprinse între 1,5 și 28‰, incidența cea mai mare întîlnindu-se în clinicile medicale. Probabilitatea apariției reacțiilor adverse este mai mare la bătrîni, la copii și la femei. Statistici ale O.M.S. arată ca cel mai des incriminate în reacții adverse: asociațiile estrogeni-progestative, cîțiva agenți antibacterieni (ampicilină, cotrimoxazol, izoniazidă, nitrofurantoină), unele deprimante centrale (clorpromazină, diazepam, pentazocină), două antiinflamatorii nesteroidiene (fenilbutazona și indometacina), metildopa, sodiu diatrizoatul (un compus iodat radioopac). Riscul crește progresiv cu numărul medicamentelor administrate unui singur bolnav.

Frecvența mare și pericolul reacțiilor adverse, implicate creșterii continue a disponibilului de medicamente active, impune testarea experimentală preclinică îngrijită a substanțelor cu perspectivă de a deveni medicamente, ca și urmărirea atentă a eventualelor reacții adverse în timpul evaluării clinice a medicamentelor noi; de asemenea face necesară monitorizarea reacțiilor adverse pe tot parcursul folosirii terapeutice a substanțelor medicamentoase.



După mecanismul lor, reacțiile adverse pot fi de tip toxic (inclusiv efectele mutagene, dismorfogene și cancerigene), de tip idiosincrazic (intoleranță) și de tip alergic. Un loc aparte îl ocupă dependența medicamentoasă.

### 3.1.1. REACȚIILE ADVERSE DE TIP TOXIC

Reacțiile adverse de tip toxic sînt dependente de doză. Ele apar atunci cînd, în funcție de bolnav sau de medicament, dozele obișnuite au efecte toxice, provocînd tulburări funcționale sau leziuni ale diferitelor aparate și sisteme.

Dintre factorii care țin de bolnav intervine, în primul rînd, *reactivitatea individuală*. La un număr mic de persoane, foarte sensibile, care se situează în extremitatea stîngă a curbei normale de distribuție a variabilității în populație, dozele obișnuite pot provoca reacții toxice. Aceasta se datorește fie unor particularități de metabolizare (care grevează bioinactivarea), fie sensibilității excesive a țesutului țintă. Unele *stări patologice* modifică comportarea farmacocinetică sau farmacodinamică, cu consecințe dăunătoare. Astfel, la bolnavii cu insuficiență hepatică, medicamentele care în mod normal sînt inactivate prin metabolizare în ficat, tind să se acumuleze, dozele obișnuite realizînd niveluri sanguine toxice. De asemenea, în caz de insuficiență renală, medicamentele epurate prin eliminare renală prezintă o toxicitate crescută. Miocardul bolnav este mai susceptibil la aritmii medicamentoase; după cum, în condiții de hipokaliemie, sînt favorizate aritmiile și alte fenomene toxice produse de digitalice asupra inimii.

Alți factori favorizanți ai reacțiilor toxice depind de medicament. Unele substanțe au o *toxicitate intrinsecă mare* și un indice terapeutic\* mic. În cazul digitalicelor, de exemplu, doza eficientă este foarte apropiată de cea toxică, ceea ce explică dificultățile de dozare și frecvența mare a reacțiilor toxice. Aceeași explicație o are frecvența mare a tulburărilor vestibulare și auditive produse de antibioticele aminoglicozidice, pentru care dozele ototoxice coincid cu dozele terapeutice mari.

*Biodisponibilitatea* diferitelor forme farmaceutice sau preparate comerciale este uneori variată. Aceasta poate determina lipsa de eficacitate sau un efect excesiv, cu consecințe toxice, pentru aceeași cantitate de medicament administrată. Fenomenul este cunoscut îndeosebi pentru digoxină și pentru fenitoină. Folosirea unei *căi de administrare* nepotrivită este alt motiv de accidente toxice. Riscul cel mai mare îl prezintă injectarea intravenoasă. *Schema de dozare*, care nu ține seama de farmacocinetica medicamentului folosit, poate de asemenea favoriza toxicitatea. Exemplul cel mai ilustrativ este cel al digitalicelor, care trebuie administrate în doze, la intervale și pe calea adecvată parametrilor farmacocinetici caracteristici fiecărei glicozide tonicardice în parte.

*Interacțiunile medicamentoase* pot determina fenomene toxice, datorită unor relații de synergism sau potențare, prin mecanism farmacocine-

\* Indicele terapeutic este raportul  $DL_{50}/DE_{50}$ , în care  $DL_{50}$ =doza letală la 50% dintre animalele de laborator, iar  $DE_{50}$ =doza eficientă la 50% din animalele de laborator.

tic sau farmacodinamic. Tranchilizantele sau neurolepticele, de exemplu, potențează uneori periculos efectele altor deprimante centrale — anestezice generale, hipnotice, morfină. Asocierea anticoagulantelor cu aspirina poate provoca accidente hemoragice grave. Asocierea unui număr mare de medicamente cu inhibitorii de monoaminooxidază prezintă riscul unor accidente toxice grave.

Efectele teratogene, mutagene și cancerigene sînt tot de tip toxic, fiind dependente de doză.

*Medicamentele dismorfogene* sînt substanțe care, administrate femeii însărcinate, pot provoca defecte morfologice congenitale, acționînd toxic asupra embrionului și mai puțin asupra fătului. Exemplul cel mai evident este cel al *citotoxiceleor anticanceroase*, capabile să producă sterilitate, avort sau malformații congenitale variate; în timpul tratamentului cu substanțe din această grupă sarcina nu este permisă.

*Efectele mutagene* au drept consecință modificări permanente ale genotipului, care — ulterior — chiar după mai multe generații, pot determina afectarea fenotipului. Numărul mare de boli genice, identificate la om, se explică prin acumularea genelor mutante la spermatozoizi și ovule, datorită — printre altele — și acțiunii unor chimicale exogene, respectiv medicamente. Principalele medicamente cu risc mutagen sînt *citotoxicele* folosite ca *anticanceroase* și *imunosupresive*.

Există riscul ca unele substanțe să *inițieze transformarea canceroasă* a celulelor (probabil prin mutația unor celule somatice), sau să *promoveze* dezvoltarea cancerului la nivelul țesutului unde a avut loc procesul de inițiere (prin inhibarea sistemelor de reparare a ADN, deprimarea imunității etc.). *Uretanul*, *agenții alkilanți citotoxici*, *DDT-ul* pot avea, în anumite condiții, proprietăți cancerigene.

### 3.1.2. REACȚIILE ADVERSE IDIOSINCRAZICE

Tulburările cu caracter *idiosincrazic*, sau de *intoleranță*, sînt independente de doză. Ele constau în reacții neobișnuite, fie diferite calitativ de efectele produse de medicamente la populația obișnuită (majoritară), fie determinate de doze, de obicei lipsite de nocivitate. Idiosincrazia la o anumită substanță caracterizează un anumit grup de populație, care nu

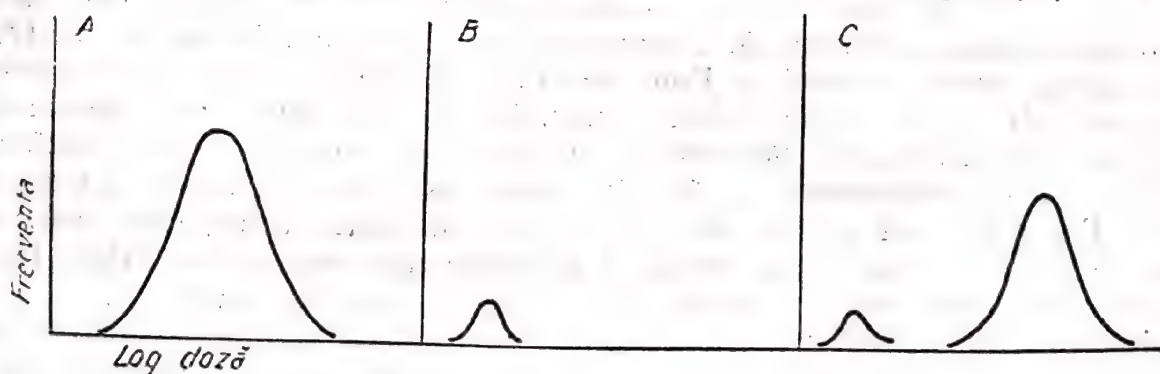


Fig. 20. — Frecvența distribuirii unui efect medicamentos în populație:  
A — distribuția normală; B — modificare calitativă de frecvență mică (de exemplu efectul hemolizant al primachinei la persoanele cu deficit de G-6PD); C — răspuns bifazic în care o mică proporție din populație este neobișnuit de sensibilă (de exemplu apneea toxică produsă de doze mici de suxametoniu la persoanele cu o pseudocolinesterază atipică puțin activă).



se încadrează în curba Gauss, de distribuție normală a variabilității, fiind datorită unor *particularități de ordin genetic*. Trăsăturile farmacogenetice moștenite, responsabile de reacțiile idiosincrazice, se referă mai ales la modificări în sinteza unor proteine specifice, care determină alterarea proceselor de biotransformare a medicamentelor, sau reacții tisulare neobișnuite la acestea. În stadiul actual sînt cunoscute relativ puține fenomene idiosincrazice cu un substrat genetic și biochimic elucidat.

Dintre *reacțiile idiosincrazice prin anomalii de metabolizare a medicamentelor* sînt relativ răspîndite cele care se manifestă prin reacții *toxice* la dozele obișnuite de *izoniazidă*, *hidralazină* și alte cîteva medicamente ce sînt inactivate prin acetilare. O proporție de 5—60% din diferitele populații (cifrele mari se întîlnesc la populația albă și neagră) prezintă o activitate relativ slabă a acetiltransferazei, ceea ce explică nivelurile sanguine comparativ mari pentru substanțele metabolizate de această enzimă, respectiv, frecvența mai mare a unor reacții adverse de tip toxic. Trăsătura genetică se transmite ereditar, autosomal recesiv.

Mult mai rară (1/2 500 pentru populația albă) este *sensibilitatea crescută la suxametoniu*, agent curarizant care, în doze mici, provoacă la persoanele cu intoleranță apnee toxică. Fenomenul se datorește existenței unei *colinesteraze plasmatice atipice*, cu capacitate redusă de a inactiva suxametoniu, trăsătură genetică ce se transmite autosomal simplu.

Alte tulburări cu caracter idiosincrazic sînt consecutive unei *reactivități tisulare neobișnuite la anumite medicamente*. Astfel, unele persoane răspund prin *hemoliză* la doze obișnuite de *primachină*, *chinină*, *sulfamide*, *sulfone*, *nitrofurantoină*, *fenacetină*. Fenomenul este relativ frecvent, fiind întîlnit mai des la populația neagră africană și la populațiile mediteraneene (originare din zone tropicale și subtropicale cu paludism endemic, probabil în legătură cu selecția indivizilor mai rezistenți la această boală). Substratul biochimic este *deficitul hematiilor în glucozo-6-fosfatdehidrogenază* (G-6 PD), respectiv scăderea marcată a glutatationului redus, factor critic pentru menținerea integrității membranelor acestor celule. Această particularitate metabolică se transmite ereditar, legat de sex — gena este localizată pe cromozomul X, ceea ce explică frecvența mare la bărbați. Se apreciază că numărul persoanelor purtătoare ale genei responsabile este de circa 200 milioane.

*Deficitul hematiilor în NADH-methemoglobinreductază*, enzimă care contribuie la reducerea methemoglobinei, face ca *agenții methemoglobinizanți* — *nitriți*, *fenacetină*, *sulfamide* etc. — să acționeze mai intens și mai prelungit, provocînd methemoglobinemie chiar la dozele terapeutice. Absența enzimei este de natură genetică și se transmite autosomal recesiv. Frecvența purtătorilor heterozigoți, la care enzima posedă 50% din activitatea normală, este apreciată la 1%.

Mult mai rare sînt unele variații moștenite în *structura hemoglobinei*, care conferă instabilitate acesteia, agenții oxidanți provocînd *methemoglobinemie* și *hemoliză*.

O serie de medicamente — *barbiturice*, *alcool etilic*, *estrogeni*, *sulfamide*, *griseofulvină* etc. — pot declanșa crizele de *porfirie*. În această boală există un exces de ALA-sintetază, particularitate de natură genetică, care se transmite autosomal dominant, frecvența în populație fiind

**CITEVA REACȚII IDIOSINCRAZICE PROVOCATE DE MEDICAMENTE**

TABELUL VIII

| Reacția adversă                                     | Medicamentele  | Mecanismul   | Transmiterea ereditară        | Frecvența   |
|---|--|--|-------------------------------|---|
| Toxicitate crescută (reacții adverse mai frecvente) | izoniazidă, hidralazină, procainamidă, fenelzină, salazosulfapiridină, dapsonă                                     | metabolizare lentă, datorită unei acetiltransferaze atipice    | autosomal recesiv             | 60% la albi și negri, mai puțin la alte populații                           |
| Toxicitate crescută (apnee la doze mici)            | suxametoniu  | metabolizare redusă, datorită unei pseudocolinesteraze atipice | autosomal simplu              | 1/2 500 la albi, foarte rar la alte populații                               |
| Hemoliză  | medicamente oxidante (primachină, unele sulfamide antimicrobiene, nitrofurani, sulfone, chinină, chinidină etc.)   | deficit de G-6 PD în hematii                                   | legat de cromozomul X         | 8—10% la negri și populațiile mediteraneene                                 |
| Methemoglobinemie, hemoliză                         | medicamente oxidante (primachină, chinină, nitrofurani, sulfone, PAS, cloramfenicol, fenacetină, paracetamol etc.) | deficit de methemoglobinreductază în hematii                   | autosomal recesiv             | 1% (purători heterozigoți)  |
| Hemoliză  | medicamente oxidante   | hemoglobine instabile  | autosomal dominant            | foarte rar  |
| Hipertensiune intraoculară                          | cortizoni aplicați la nivelul ochiului timp îndelungat   | necunoscut   | autosomal recesiv?            | 34% la populația albă (creștere medie sau marcată a presiunii intraoculare) |
| Hipertermie malignă                                 | anestezice generale (halotan, metoxifluran, ciclopropan)   | necunoscut   | autosomal dominant            | foarte rar  |
| Declanșarea crizelor de porfirie                    | barbiturice, alcool etilic, estrogeni, sulfamide, griseofulvină etc.   | inactivarea hemului cu inducerea ALA-sintetazei                | autosomal dominant (porfirie) | 1,5/100 000 (în Europa)   |



de circa 1/100 000. Medicamentele menționate exagerează această tulburare metabolică. Ele induc formarea ALA-sintetazei, datorită inactivării hemului (care funcționează ca un corepresor în mecanismul de reglare a sintezei enzimei).

Multe reacții idiosincrazice au un *mecanism neprecizat*. Printre acestea sînt răspunsul prin *hipertensiune intraoculară la cortizonii aplicați local* (se transmite autosomal recesiv), *hipertermia malignă la unele anestezice generale* — halotan, metoxifluran, ciclopropan — și la *suxametoni* (se transmite autosomal dominant), *rezistența la acțiunea anticoagulantă a warfarinei* etc.

### 3.1.3. REACȚIILE ADVERSE ALERGICE

Reacțiile adverse alergice la medicamente sînt efecte nocive datorite intervenției unor mecanisme imune. Frecvența alergiilor medicamentoase la om este relativ mică — se apreciază că ele reprezintă circa 10% din totalul reacțiilor adverse. Majoritatea cazurilor se datoresc penicilinelor. Riscul reacțiilor alergice la om nu poate fi precizat pe baza cercetărilor la animalele de laborator. În condiții clinice există diferențe individuale mari; s-a descris o predispoziție alergică, care este probabil predominant de natură genetică.

Alergia presupune o sensibilizare prealabilă, deci o perioadă de timp pînă la instalarea stării de hipersensibilitate. Sensibilizarea se dezvoltă, de obicei, în 5—14 zile de la prima administrare, dar, în cazul tratamentului continuu, declanșarea reacției alergice se poate produce după un timp mai îndelungat. Contactul inițial este uneori greu de decelat, datorită necunoașterii tratamentului de către bolnav, a existenței de preparate care asociază mai multe medicamente, sau a prezenței alergenului în alimente sau în mediul înconjurător (de exemplu, penicilina poate fi conținută în lapte sau în alimente mușegăite). Medicamentele pot provoca alergia indiferent de calea de administrare, dar riscul sensibilizării este mai mare pentru aplicarea locală și mai mic pentru administrarea orală.

Alergia este specifică pentru o anumită substanță chimică, dar ea poate cuprinde și compuși înrudiți structural — *alergie încrucișată* (de exemplu pentru diferitele peniciline sau pentru compușii sulfonamidici antibacterieni, antidiabetici, diuretici). Pe lîngă medicamentele propriuzise, pot fi incriminate, ca alergene, diferite impurități sau auxiliarele conținute în formele farmaceutice.

Pentru dezvoltarea alergiei este necesar ca medicamentul, care are de regulă o moleculă mică sau relativ mică, să formeze conjugați prin legarea covalentă cu o proteină sau o polipeptidă din organism. Uneori determinantul antigenic este un metabolit al medicamentului — de exemplu, în cazul penicilinelor, derivații peniciloil. Antigenul activează sistemul imun, în a cărei componentă intră macrofage, limfocite timoderivate (T) și limfocite medulare (B). Iau naștere imunoglobuline, care funcționează ca anticorpi și limfocite sensibilizate.

Odată stabilită starea alergică, cantități foarte mici de medicament, în forma sa de antigen macromolecular complet, sau în forme mai simple, pot precipita reacția alergică. Pentru aceasta este necesar ca antige-



nul să formeze o punte între moleculele de anticorpi sau între receptorii de pe suprafața limfocitelor. Aceasta permite reacția cu complementul și eliberarea de peptide citoactive, determină modificări membranare, cu eliberarea unor substanțe tisulare active, sau provoacă transformarea limfocitelor. Există 4 tipuri de reacții alergice, care se deosebesc prin mecanism și prin manifestările clinice.

*Reacțiile alergice de tip anafilactic*, sau de *tip I* sînt mai frecvente la persoanele atopice. Ele fac parte din categoria reacțiilor imediate și sînt provocate de cuplarea antigenului cu IgE sau reagine, care acoperă suprafața unor celule — mastocite și bazofile. Consecutiv sînt eliberați *mediatori umorali* — *histamină*, *kinine*, *substanța lent reactivă a anafilaxiei* (SRS-A), *prostaglandine*, care acționează sistemic, sau la nivelul unor organe, provocînd simptome caracteristice. Manifestarea acută, cu caracter general, a alergiilor de tip I, este *șocul anafilactic*. Acest sindrom survine rareori, fiind declanșat mai ales cînd alergenul este introdus în organism pe cale injectabilă (deși este posibil pentru orice altă cale de administrare). Medicamentele cu riscul cel mai mare sînt *penicilinele*. Simptomele se dezvoltă în cîteva minute și constau în dispnee acută, chiar sufocare prin bronhospasm și edem laringian, hipotensiune mergînd pînă la colaps, urticarie etc. Evoluția este rapid letală dacă nu se face, în timp util, tratamentul adecvat. Alte manifestări clinice de alergii anafilactice, mai puțin grave și mai frecvente, sînt *urticaria*, *edemul angioneurotic*, *rinita seroasă*, *astmul bronșic*, semnalate mai ales pentru peniciline și aspirină.

*Reacțiile anafilactoidice* se aseamănă clinic cu cele anafilactice, dar se deosebesc prin mecanism, fiind datorite de obicei eliberării directe de histamină (fără implicarea unor mecanisme imune). Reacții de acest fel pot apărea, uneori în forme grave, pentru injectarea intravenoasă de morfină și alte opiacee, dextran, tubocurarină, suxametoniu.

*Reacțiile alergice de tip citotoxic*, sau de *tip II*, se datoresc formării de anticorpi IgG direcționați specific împotriva unor constituenți tisulari, deveniți antigenici ca urmare a interacțiunii cu anumite medicamente. Anticorpul, cu proprietăți aglutinante și de activare a complementului, determină liza celulelor purtătoare ale haptenei medicamentoase. Așa se explică unele citopenii sanguine — *anemii hemolitice imune*, *trombocitopenii* — produse de exemplu de chinină, chinidină, sulfamide, sau *granulocitopenia* produsă, de exemplu, de aminofenazonă, fenilbutazonă, tioamidele antitiroidiene.

Un caz particular de alergii de tip II este cel al *reacțiilor citotoxice autoimune*, în care — sub influența unor medicamente — se formează anticorpi față de antigeni nativi de pe suprafața unor celule. Acesta este mecanismul *anemiei hemolitice* produsă de metildopa sau al *hepatitei cronice active* produsă de oxifenisatină, metildopa, fenilbutazonă, sulfamide, izoniazidă.

*Reacțiile alergice prin complexe imune*, sau de *tip III*, se datoresc formării de complexe între antigeni și anticorpi circulanți (de obicei IgG, posibil IgM). Aceste complexe imune solubile se fixează în vasele mici și în membranele bazale, activînd complementul și determinînd fenomene inflamatorii. Dintre manifestările clinice sînt mai frecvente *boala serului* (febră, adenopatie, artralгии, urticarie), *urticaria* și *edemul Quinke*, *vascu-*



TABELUL IX

DIFERITELE TIPURI DE REACTII ALERGICE  
LA MEDICAMENTE

| Tipul de alergie                | Caracteristici  | Manifestare clinică  | Medicamente alergice  |
|---------------------------------|---|--|---|
| Tip I, anafilactic              | eliberare de histamină și alte substanțe tisulare active, prin reacția antigen-IgE                      | șoc anafilactic, urticarie, edem Quincke, rinită alergică, astm bronșic etc. | peniciline, dextransi, aspirină etc.  |
| Tip II, citotoxic               | citotoxicitate prin reacția între celule purtătoare de haptene medicamentoase și IgG                    | anemie hemolitică imună și autoimună   | peniciline, cefalotină, rifampicină, sulfamide, PAS, fenacetină, chinidină      |
|                                 |   | trombocitopenie imună  | sulfamide, rifampicină, chinidină, diuretice tiazidice, tioamide antitiroidiene |
|                                 |   | granulocitopenie imună   | aminofenazonă, fenilbutazonă, tioamide antitiroidiene, clorpropamidă, sulfamide |
| Tip III, prin complexe imune    | inflamație prin complexe antigen-IgG circulante, depuse în vasele mici                                  | boala serului  | peniciline, sulfamide, tioamide antitiroidiene                                  |
|                                 |   | urticarie, edem Quincke  | aspirină, peniciline  |
|                                 |   | vascularitate  | peniciline, sulfamide, tioamide antitiroidiene                                  |
|                                 |   | pneumopatie  | nitrofurantoină, PAS, sulfamide   |
|                                 |   | manifestări renale   | peniciline (mai ales meticilină)  |
| Tip IV, alergie mediată celular | infiltrate monocelulare perivenulare, determinate de limfokinele eliberate de limfocitele sensibilizate | dermatite de contact   | neomicină local etc.  |
|                                 |   | exanteme maculopapulare  | barbiturice, sulfamide  |
|                                 |   | eritem polimorf  | sulfamide, barbiturice, fenazonă, salicilați, peniciline, izoniazidă            |



laritățile, pneumonia cu precipitine. Penicilinele, sulfamidele, PAS-ul, nitrofurantoina și alte medicamente pot provoca unul sau altul din aceste sindroame. Rareori se dezvoltă sindroame asemănătoare unor boli de collagen, mai ales sindroame lupoide, semnalate în cazul tratamentului îndelungat cu doze mari de hidralazină, procainamidă, izoniazidă. Tot o

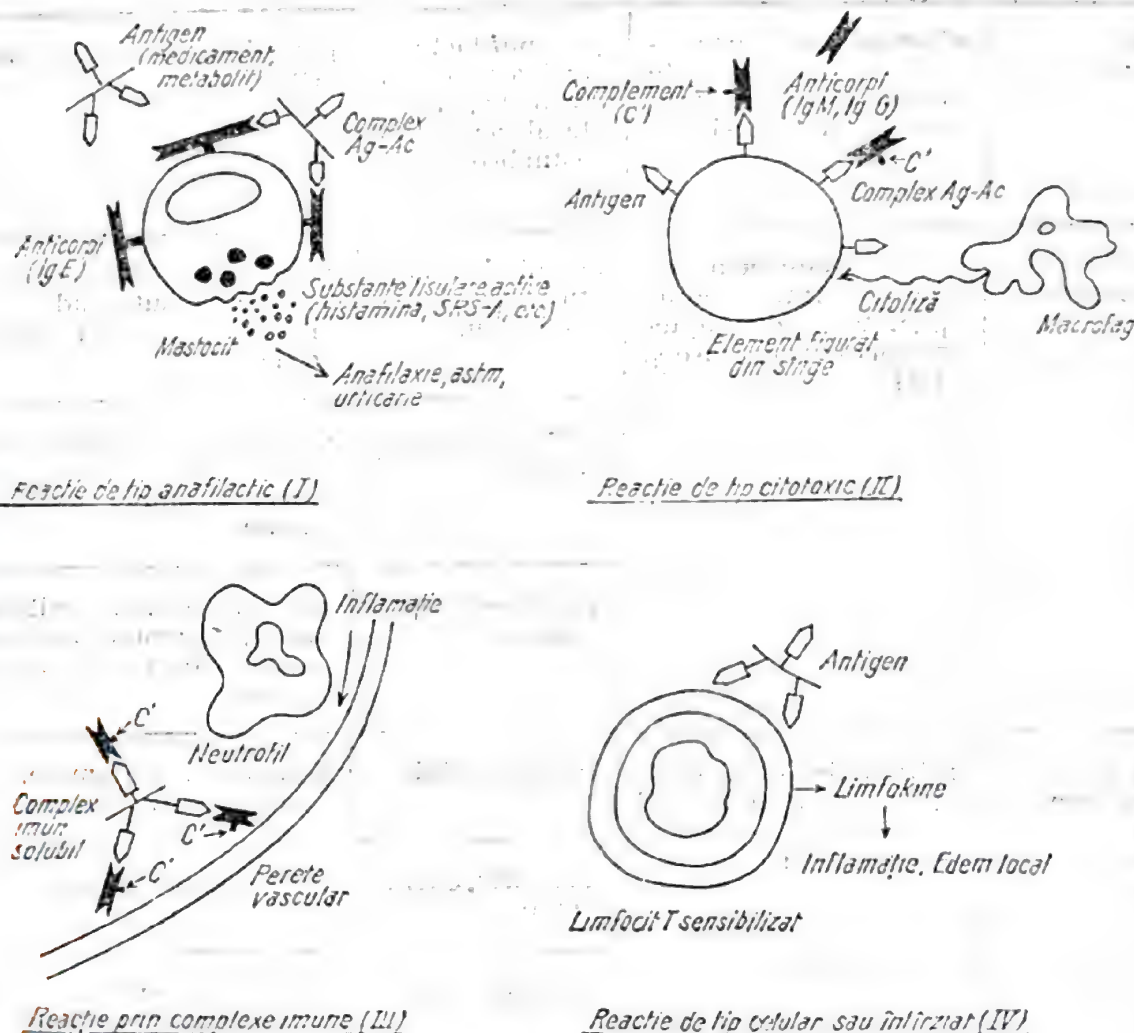


Fig. 21. — Diferitele tipuri de reacții alergice (schematic).

alergie de tip III este considerat sindromul de mare gravitate, care survine, rareori, sub influența fenindionei și care se manifestă prin necroză largă a pielii și țesutului subcutanat, însoțită ocazional de necroză corticală renală cu insuficiență renală acută.

**Alergia mediată celular, de tip IV,** face parte din categoria reacțiilor întârziate și se datorește intervenției limfocitelor sensibilizate (anticorpii circulanți lipsesc), care eliberează limfokine, generând infiltrate monocelulare perivenulare. Manifestările sînt de obicei cutanate, cea mai caracteristică fiind *dermatita de contact*, provocată, de exemplu, de anumite antibiotice pentru uz local — neomicină, frameticină, gentamicină.

Principalul mijloc de decelare a stării alergice este *anamneza îngrijită*, în vederea descoperirii, în antecedente, a unor manifestări specifice față de medicamentul respectiv. *Testele cutanate*, cu excepția celor epi-

cutanate, sînt periculoase și nu sînt fidele, astfel încît utilitatea lor este mult limitată. Verificarea alergiei prin reintroducerea medicamentului în organism este periculoasă, iar informațiile obținute sînt relative. Punerea în evidență a *anticorpilor circulanți* are valoare în cazul accidentelor hematologice. Testarea *reactivității specifice a limfocitelor* (transformarea limfoblastică, rozetele, migrația leucocitară) nu permite întotdeauna obținerea de rezultate în corelație cu situația clinică. În general, explorările de laborator pot semnală riscuri, dar nu permit excluderea alergiei la un medicament.

Profilaxia alergiei medicamentoase presupune, în primul rînd, folosirea cu mult discernămint a substanțelor cu risc mare. Aplicarea locală — pe piele, la nivelul conjunctivei, al mucoasei nazale — a unor preparate cunoscute ca foarte antigenice este contraindicată. Trebuie excluse toate formele farmaceutice pentru uz local, conținînd peniciline și sulfamide. Este necesar ca bolnavii să evite atît medicamentele față de care sînt alergici, cît și substanțele înrudite (față de care alergia poate fi încrucișată). Atunci cînd este indispensabilă administrarea unui medicament la care bolnavul este sensibilizat, se poate încerca *desensibilizarea specifică*, începînd cu doze foarte mici, introduse intracutanat. Desensibilizarea nu este lipsită de pericol și trebuie efectuată numai în situații speciale, în mediu spitalicesc, sub control strict. Mecanismul desensibilizării nu a fost precizat. Este posibil să intervină fie fenomenul de *inhibiție haptenică* (competiție pentru anticorpi între antigenul activ haptena-proteină și haptena, inactivă ca atare), fie fenomenul de *blocare a antigenului* (prin fixarea de imunoglobulinele circulante, înainte de a ajunge la reaginele responsabile de reacția anafilactică).

Reacțiile alergice medicamentoase impun oprirea imediată a medicației declanșatoare. Ele se tratează, după caz, cu *antihistaminice*, *adrenalină*, *cortizoni*. În șocul anafilactic se injectează imediat adrenalină, de preferință intravenos lent (0,5 mg în 10 ml, introduse în 5—15 minute); dacă colapsul persistă, se introduce intravenos lent, sau în perfuzie, hemisuccinat de hidrocortizon 250—500 mg; în caz de edem glotic este necesară intubația sau traheostomia. În boala serului se folosesc simpatomimetice și în formele grave cortizoni sau ACTH. Pentru astmul alergic se recomandă bronhodilatatoare simpatomimetice, aminofilină, cromoglicat disodic, eventual cortizoni. În urticarie sînt eficace antihistaminice, iar în dermatitele alergice, antihistaminice, la nevoie cortizoni local sau sistemic.

### 3.2. STĂRILE PATOLOGICE PRODUSE DE MEDICAMENTE

Reacțiile adverse pot îmbrăca aspecte de sindrom sau boală, uneori greu de diagnosticat etiologic și greu de diferențiat între alte stări patologice, inclusiv cea tratată. Recunoașterea stărilor patologice medicamentoase este importantă, deoarece îndepărtarea medicamentului cauzal este adesea indispensabilă pentru vindecare; în anumite situații — reacții alergice, reacții idiosincrazice — se impune evitarea și în viitor a substanței incriminate, eventual a unor compuși înrudiți chimic sau farmacodinamic cu aceasta.



### 3.2.1. STĂRILE PATOLOGICE CARDIOVASCULARE PRODUSE DE MEDICAMENTE

O serie de medicamente pot provoca tulburări la nivelul aparatului cardiovascular, manifestate prin insuficiență cardiacă, aritmii, ischemie miocardică, hipotensiune sau hipertensiune arterială.

*Insuficiența cardiacă* poate fi declanșată sau agravată prin medicamente care deprimă funcția inimii, cum sînt chinidina, procainamida, fenitoina (în doze mari). Blocantele beta-adrenergice de felul propranololului, care privează inima de influențele simpatice și catecolaminergice cardiostimulatoare, pot produce decompensare la anumiți bolnavi, la care pompa cardiacă funcționează la limită, asigurarea debitului cardiac fiind dependentă în mod critic de stimularea adrenergică. Această categorie de medicamente trebuie folosită cu prudență în caz de insuficiență cardiacă și numai după o digitalizare prealabilă corectă. Verapamilul poate de asemenea favoriza decompensarea, scăzînd disponibilitatea ionilor de calciu pentru mecanismul contractil.

Alte medicamente pot provoca insuficiență cardiacă prin lezarea miocardului. Astfel, daunorubicina (rubidomicina) și dextrorubicina (adriamicina), administrate timp îndelungat, în doze mari, pot produce o decompensare progresivă, cu evoluție rapidă și severă, de multe ori mortală. Fenomenul apare după cîteva luni de tratament și este frecvent pentru o doză totală de dextrorubicină depășind 550 mg/m<sup>2</sup>. Toxicitatea miocardică a celor 2 antibiotice anticanceroase este crescută prin iradiere sau dacă se asociază ciclofosfamida. Emetina este de asemenea toxică pentru miocard. Ea provoacă, mai ales la doze mari, o cardiomiopatie cu aritmii, dureri precordiale, alterări electrocardiografice, uneori insuficiență cardiacă cu hipotensiune, care poate avea o evoluție gravă. Acidul acetilsalicilic, fenilbutazona, clorpromazina, metiltiouracilul, PAS-ul, sulfamidele, benzatinpenicilina G, streptomicina sînt rareori cauze de *miocardită* de natură alergică, însoțită deseori de manifestări sistemice care dovedesc această patogenie (urticarie, edem angioneurotic).

O altă categorie de medicamente dăunătoare la bolnavii cu insuficiență cardiacă, ca și la hipertensivi, sînt cele care favorizează *retenția hidrosalină*. În această grupă sînt cuprinse unele preparate cortizonice — cortizonul, hidroclortizonul și în măsură mai mică prednisonul și prednisolonul —, aldosteronul și dezoxicorticosteronul, carbenoxolona (antiulceros cu acțiuni de tip mineralcorticoid), estrogenii, androgenii, fenilbutazona.

*Aritmiile ectopice*, ca și *blocul*, pot fi de origine medicamentoasă. Digitalicele provoacă aritmii la 10—20% din bolnavii cu insuficiență cardiacă. Hipokaliemia (provocată de folosirea concomitentă de diuretice energice), hipercalcemia, hipoxia, miocardul bolnav cresc riscul aritmiilor. Sînt mai frecvente extrasistolele ventriculare, mai ales ritmul bigeminat, tahiaritmiile joncționale și ventriculare, tahicardia atrială cu bloc. Glicozidele cu acțiune intensă și rapidă, injectabile intravenos, mai ales strofantina G, pot fi uneori cauză de aritmii grave, mergînd pînă la fibrilație ventriculară. Antiaritmicele de elecție în intoxicația digitalică sînt fenitoina și lidocaina, care au avantajul de a nu modifica practic conducerea atrioventriculară și intraventriculară.

TABELUL X

**STĂRI PATOLOGICE ÎN DOMENIUL CARDIOVASCULAR  
ȘI PRINCIPALELE MEDICAMENTE CARE LE POT PRODUCE**

| Starea patologică                       |  | Medicamentele cu risc   |
|---|--|---|
| Favorizarea insuficienței cardiace prin | deprimarea contractiei miocardice              | chinidină, procainamidă, beta-blocante, verapamil   |
|   | lezarea miocardului                            | daunorubicină, doxorubicină, emetină  |
|   | retenție hidrosalină                           | cortizoni, aldosteron, carbenoxolonă, fenilbutazonă   |
| Aritmii                                 |  | digitalice, chinidină, procainamidă, amine simpatomimetice, levodopa, antidepressive triciclice, litiu, neuroleptice fenotiazinice, emetină, daunorubicină, doxorubicină, lincomicină |
| Agravarea cardiopatiei ischemice prin   | vasoconstricție coronariană                    | vasopresină, ergotamină, metisergidă  |
|   | hipotensiune brutală                           | ganglioplegice, guanetidină   |
|   | tahicardie, creșterea metabolismului miocardic | alfa-adrenolitice (tolazolină), beta-simpatomimetice (adrenalină, izoprenalină), tiroxină   |
| Hipotensiune arterială severă, colaps   |  | simpatoplegice (guanetidină), chinidină, procainamidă (doze mari i.v.), clorpromazină, antidepressive triciclice, levodopa  |
| Hipertensiune arterială                 |  | amine simpatomimetice vasoconstrictoare, ergotamină, vasopresină, anorexigene, estrogeni, anticoncepționale, aldosteron, carbenoxolonă, cortizoni                                     |

Chinidina provoacă ocazional aritmii ectopice ventriculare — extrasistole, tahicardie, chiar fibrilație — datorite asincronismului repolarizării ventriculare. Dozele excesive de chinidină, administrate oral, sau procainamida, injectată intravenos rapid, deprimă marcat conducerea intraventriculară și provoacă bloc, mai ales în prezența unor leziuni pre-existente ale miocardului specific; asemenea tulburări sînt relativ rare pentru fenitoină și lidocaină.



Aminele simpatomimetice acționează receptorii beta<sub>1</sub>-adrenergici de la nivelul miocardului, stimulind toate funcțiile inimii. Se produce tahicardie sinuzală, pot apărea ritmuri ectopice, datorite favorizării automatismului extrasinuzal. Aritmiile pot fi grave, mai ales dacă intervin factori favorizanți asociați — hiperexcitabilitate miocardică la bolnavii cu afecțiuni cardiace, hipertiroidism (hormonii tiroidieni potențează efectele simpatomimetice), tulburări electrolitice (hipokaliemie, hipercalcemie), asocierea unor medicamente care cresc excitabilitatea miocardică (de exemplu unele anestezice generale, halotan, ciclopropan). În aceste situații adrenalina, izoprenalina și alte simpatomimetice sînt contraindicate.

Alte substanțe medicamentoase care pot fi cauze de aritmii sînt:

— levodopa poate provoca extrasistole și tahicardie paroxistică supraventriculară, foarte rar fibrilație atrială; crește ritmul ventricular în caz de fibrilație sau flutter atrial (crește conducerea atrioventriculară);

— antidepresivele triciclice — imipramina, amitriptilina — pot provoca tahicardie, tulburări de conducere și anomalii de repolarizare pe electrocardiogramă (mai ales în prezența antecedentelor cardiace și la bătrîni);

— preparatele de litiu pot provoca aritmii ventriculare, bradicardie;

— fenotiazinele neuroleptice pot provoca tahicardie sinuzală; dozele mari, administrate îndelungat, pot fi cauză de anomalii electrocardiografice, bloc atrioventricular, tahicardie, chiar fibrilație ventriculară (mai ales pentru tioridazină);

— emetina poate provoca tahicardie;

— daunorubicina și dextrorubicina pot provoca tahicardie supraventriculară, anomalii de conducere, care survin la începutul tratamentului și sînt de obicei reversibile;

— lincomicina poate provoca bradicardie, tulburări de conducere intraventriculară, chiar stop cardio-respirator, uneori ireversibil (în condițiile perfuziei intravenoase cu doze mari de antibiotic).

Anumite medicamente pot fi cauză de *ischemie miocardică* și *agravează cardiopatia ischemică*. Asemenea efecte se datoresc vasoconstricției coronariene, scăderii presiunii de perfuzie în coronare sau creșterii consumului de oxigen al miocardului.

Toate vasoconstrictoarele coronariene — vasopresina, ergotamina, metisergida — pot provoca dureri anginoase, agravează angina de piept, pot precipita infarctul acut de miocard. Ele sînt contraindicate la bolnavii cu cardiopatie ischemică.

Substanțele hipotensive pot agrava ischemia miocardică, acționînd fie prin micșorarea presiunii de perfuzie în coronare, fie prin creșterea consumului de oxigen al miocardului, ca urmare a tahicardiei, compensatorii scăderii presiunii arteriale. Medicamentele antihipertensive prin simpatoplegie, mai ales ganglioplegicele și guanetidina, care au acțiune brutală, favorizează ischemia miocardică la bolnavii cu ateroscleroză coronariană. În acest caz vasele coronare devenite rigide nu se pot dilata și presiunea de perfuzie în miocard scade, sîngele acumulîndu-se în teritoriile în care arteriolele și-au păstrat funcționalitatea și se dilată cînd sînt private de controlul simpatic vasomotor.



Hidralazinele (hipopresol) scad presiunea arterială prin vasodilatație directă; aceasta declanșează reacții reflexe simpatice, cu tahicardie, ceea ce suprasolicită metabolismul miocardic, agravând ischemia. De asemenea alfa-adrenoliticele vasodilatatoare — tolazolina, fentolamina și mai puțin prazosinul (numai dozele mari) provoacă tahicardie prin hiperfuncție beta-adrenergică relativă, fiind contraindicate la anginoși.

Aminele simpatomimetice — adrenalina, izoprenalina — stimulează inima prin acțiune beta-adrenergică și îi cresc consumul de oxigen. Ele sînt contraindicate la anginoși, deoarece pot provoca accidente ischemice severe. Tiroxina crește mortalitatea prin accidente coronariene, datorită probabil acțiunii permissive a hormonilor tiroidieni față de catecolaminele fiziologice.

*Hipotensiune excesivă, colaps* pot apărea ca urmare a supradozării substanțelor antihipertensive. Un risc mare îl prezintă, în această privință, simpatoplegicele foarte active, de felul guanetidinei. Caracterul ortostatic al hipotensiunii produse de acestea face ca dozarea să fie dificilă, efectul fiind greu de controlat. Accidente hipotensive, de multe ori cu caracter postural, au fost semnalate de asemenea pentru clorpromazină și alte fenotiazine neuroleptice (mai ales la bătrîni), pentru antidepresivele triciclice și pentru levodopa.

Injectarea intravenoasă de chinidină, procainamidă, fenitoină, repede și în doze mari, poate fi cauză de hipotensiune severă, datorită deprimării directe a miocardului și vasodilatației. Riscul este îndeosebi mare la bolnavii la care funcția inimii este la limită. Propranololul, injectat intravenos, poate de asemenea provoca hipotensiune, datorită deprimării miocardului contractil și bradicardiei, cu scăderea marcată a volumului cardiac.

Un număr mare de medicamente pot crește presiunea arterială, acționînd prin diferite mecanisme — stimulare simpatică, vasoconstricție directă, creșterea activității sistemului renină-angiotensină, favorizarea retenției de sare și apă. Astfel, sînt capabile să producă *hipertensiune arterială* aminele simpatomimetice (inclusiv cele conținute în preparatele decongestive, recomandate pe cale generală pentru tratamentul simptomatic al guturaiului și răcelii comune), asociațiile antimigrenoase pe bază de ergotamină, medicamentele anorexigene de felul amfetaminei și unor derivați asemănători, antidepresivele (triciclice și IMAO), vasopresina și preparatele de retrohipofiză, dezoxicorticosteronul și aldosteronul, carbenoxolona, cortizonul și hidroclortizonul, hormonii estrogeni și pilulele anticoncepționale, androgenii, fenilbutazona. Aceste medicamente trebuie folosite cu prudență la persoanele în vîrstă și sînt contraindicate la bolnavii hipertensivi.

### 3.2.2. STĂRILE PATOLOGICE ALE SÎNGELUI PRODUSE DE MEDICAMENTE

Medicamentele pot exercita relativ frecvent acțiuni dăunătoare asupra sîngelui, prin intervenția unor mecanisme toxice, alergice sau idiosincrazice. Tulburările afectează elementele figurate (periferice sau din măduvă), hemoglobina sau procesul coagulării. Diagnosticul este ușurat de



disponibilitatea probelor de sînge. Pe prim plan se situează măsurile de profilaxie a unor accidente grave, prin evitarea medicamentelor cu risc mare, controlul sîngelui și educarea bolnavilor pentru a semnaliza simptomele alarmante (angină, sîngerări etc.).

Unele medicamente pot provoca *aplazie medulară*, afectînd ansamblul hematopoiezei. Insuficiența medulară globală, tranzitorie sau definitivă, poate fi de mare gravitate. Un exemplu este aplazia medulară produsă de cloramfenicol. Antibioticul poate provoca o pancitopenie severă, de natură alergică sau idiosincrazică. Frecvența este de 1/20 000 pînă la 1/30 000. Accidentul, independent de doză, poate surveni după o doză mică, după un tratament prelungit sau la expuneri repetate. Fenomenele clinice pot fi precoce sau tîrzii (după 2 luni sau mai mult de la oprirea tratamentului). Mortalitatea este de 50 pînă la 100%. Această reacție adversă, foarte gravă, trebuie deosebită de inhibarea toxică a hematopoiezei prin cloramfenicol, care apare numai la dozele mari și se manifestă prin anemie (cu scăderea cantității de hemoglobină, creșterea sideremiei, scăderea numărului eritroblaștilor și apariția de forme tinere vacuolizate, reticulocitopenie), leucopenie, ușoară trombocitopenie, reversibile la oprirea medicației.

*Agranulocitoza* poate fi una din manifestările aplaziei medulare — cum este cazul pentru cloramfenicol — sau se datorește afectării specifice a granulocitelor, în măduvă sau în sîngele periferic, prin mecanism toxic sau imun. Astfel, substanțele citotoxice anticanceroase — agenți alkilanți (de exemplu ciclofosfamida) sau antimetaboliți (mercaptopurina, fluorouracilul, metotrexatul) pot fi cauză de agranulocitoză toxică, însoțită de cele mai multe ori de trombocitopenie. Aminofenazona provoacă leucopenie cu granulocitopenie cu o frecvență de pînă la 0,5%. Accidentul este independent de doză și se manifestă clinic prin febră, frisoane, dureri osoase, stare de colaps. Fenomenele sînt de obicei reversibile la oprirea medicației, dar reluarea tratamentului, chiar cu doze foarte mici, le declanșează din nou, uneori cu consecințe fatale (cauza cea mai frecventă a morții este infecția necontrolabilă). Fenomenul este de natură alergică — granulocitele din sîngele circulant sînt distruse prin anticorpi specifici (alergie de tip II). Noraminofenazona, fenilbutazona (sensibilizare încrucișată cu aminofenazona), sulfonamidele (antibacteriene, anti-diabetice), tioamidele antitiroidiene pot de asemenea provoca agranulocitoză prin alergii citolitice. Clorpromazina și alte fenotiazine pot produce agranulocitoză prin acțiune toxică asupra celulelor medulare în multiplicare (interferă probabil cu sinteza ADN). Fenomenele clinice apar după 2—6 săptămîni de tratament cu doze mari și se manifestă prin febră și frisoane, angină, ulceratii ale mucoaselor. Prognosticul acestui accident rar este sever dacă medicația nu se întrerupe de la primele simptome.

*Anemia aplastică* medicamentoasă survine rareori, dar este de regulă de mare gravitate. Poate fi produsă de agenți alkilanți citotoxici (mai ales melfalan), cloramfenicol, aminofenazonă, fenilbutazonă și alți derivați de pirazon, săruri de aur. Se datorește aplaziei medulare, de natură toxică, dar mai ales alergică.

O serie de substanțe medicamentoase interferează dispoziția biochimică și/sau acțiunile acidului folic sau cianocobalaminei, provocînd *anemii*



TABELUL XI

**STĂRI PATOLOGICE LA NIVELUL ELEMENTELOR FIGURATE  
ALE SINGELUI ȘI PRINCIPALELE MEDICAMENTE  
CARE LE POT PROVOCA**

| Starea patologică     | Medicamentele cu risc  |
|-----------------------|--|
| Aplazie medulară      | cloramfenicol, peniciline, streptomycină, sulfamide, fenitoină, acid acetilsalicilic, fenacetină, aminofenazonă, fenilbutazonă, oxifenbutazonă, acetazolamidă, tolbutamidă, clorpropamidă, tioamide antitiroidiene   |
| Agranulocitoză        | agenți alkilanți, antimetaboliți citotoxici, cloramfenicol, peniciline, streptomycină, sulfamide, fenitoină, acid acetilsalicilic, aminofenazonă, noramidopirină, fenilbutazonă, aur, fenindionă, acetazolamidă, acid etacrinic, carbutamidă, clorpropamidă, tolbutamidă, mepacrină, chinină, barbiturice, clordiazepoxid, clorpromazină, tioamide antitiroidiene  |
| Anemie aplastică      | melfalan, cloramfenicol, tetraciclina, peniciline, streptomycină, sulfamide, fenitoină, trimetadionă, acid acetilsalicilic, aminofenazonă, fenilbutazonă, aur, acetazolamidă, tolbutamidă  |
| Anemie megaloblastică | metotrexat, trimetoprim, pirimetamină, triamteren, cicloserină, izoniazidă, fenitoină, primidonă, barbiturice, alcool, mestranol, anticoncepționale, colchicină, neomicină, metformin  |
| Anemie hipocromă      | plumb, izoniazidă, pirazinamidă, cicloserină, cloramfenicol, alcool, anticoagulante, aspirină  |
| Anemie hemolitică     | <i>normal:</i> peniciline, cefalotină, rifampicină, izoniazidă, PAS, sulfamide, indometacină, fenacetină, clorpromazină, levodopa, metildopa, chinină, chinidină, clorpropamidă;<br><i>deficit de G-6PD:</i> primachină, mepacrină, chinină, chinidină, sulfamide, sulfone, izoniazidă, PAS, acid nalidixic, nitrofurantoină, furazolidonă, cefalotină, cloramfenicol, fenacetină, indometacină, mefenitoină, probenecid |
| Trombocitopenie       | agenți alkilanți, antimetaboliți citotoxici, cloramfenicol, peniciline, streptomycină, rifampicină, PAS, sulfamide, fenitoină, acid acetilsalicilic, fenilbutazonă, aur, chinină, chinidină, acetazolamidă, tiazide, apronalidă, barbiturice, meproamat, antihistaminice, estrogeni, cortizoni, tioamide   |

*megaloblastice.* Printre acestea metotrexatul, trimetoprimul (din compoziția cotrimoxazolului), pirimetamina, triamterenul, fenitoina, primidona, barbituricele, metformina, mestranolul și anticoncepționalele, izoniazida, cicloserina împiedică utilizarea sau absorbția acidului folic, putând fi (rareori) cauză de anemie megaloblastică. Tulburările apar pentru dozele mari și tratamentul îndelungat, fiind favorizate de asocierea acestor medicamente între ele, de alcoolismul cronic sau de carența alimentară de foliați. Colchicina, neomicina, metformina, administrate prelungit, pot



produce, mai ales la alcoolici, anemie megaloblastică prin deficit de cianocobalamină.

*Anemii hipocrome* pot apărea în intoxicația cu plumb (tulbură sinteza hemului) și în cazul tratamentului de durată cu izoniazidă, pirazinamidă, cicloserină, cloramfenicol, ca și la alcoolici (se produce un deficit de piridoxină). Hemoragiile favorizate de unele medicamente — anticoagulante, aspirină etc. — determină uneori anemii hipocrome feriprive.

*Anemiile hemolitice* pot fi produse de unele medicamente prin intervenția unor mecanisme imune — de exemplu penicilinele, cefalotina, rifampicina, PAS-ul, sulfamidele, chinina, chinidina, fenacetina. Incidența este mică, dar manifestările pot fi severe (hemoliză masivă cu insuficiență renală). Metildopa, levodopa, acidul mefenamic provoacă uneori anemie hemolitică prin mecanism autoimun. Bolnavii tratați cronic cu metildopa, în doze mari, prezintă testul Coombs direct pozitiv în proporție de circa 15%, hemoliza survenind în 1% din cazuri.

O altă categorie de anemie hemolitică este aceea care apare la persoanele cu deficit de glucozo-6-fosfatdehidrogenază în hematii. Acest deficit metabolic genetic determină o scădere marcată a cantității de glutathion redus în hematii, factor critic pentru menținerea integrității membranelor acestor celule. Consecutiv, apare o sensibilitate exagerată, cu caracter idiosincrazic, la acțiunea hemolizantă a unor medicamente, printre care primachina și alte antimalarice 8-aminochinolinice, chinina, sulfamidele, sulfonele, nitrofurantoina, fenacetina. Hemoliza este uneori însoțită de methemoglobinemie. Tulburările sînt în general minore; rareori se produce hemoglobinurie și evoluția este severă.

*Trombocitopenia* medicamentoasă poate apărea în cadrul aplaziei medulare, produsă, de exemplu, prin citotoxice sau cloramfenicol. Alteori ea se datorește unei acțiuni electivă de inhibare a formării plachetelor sau de distrugere a acestora în singe, de obicei prin mecanism alergic citolitic. Clinic apar hemoragii la nivelul mucoaselor, peteșii, rareori sîngerări masive. Fenomenele regresează repede după oprirea medicației. Principalele substanțe capabile să determine trombocitopenie sînt diureticele tiazidice, estrogenii, cortizonii, chinina, chinidina, rifampicina, tioamidele antitiroidiene, apronalida. Diureticele tiazidice, de exemplu, provoacă o trombocitopenie progresivă, moderată, evidentă după o lună de tratament (sau mai mult); în condițiile tratamentului prelungit această reacție adversă poate afecta pînă la 26% din bolnavi.

Fenomene hemoragice pot fi declanșate și prin *inhibarea funcției plachetelor*, cu prelungirea consecutivă a timpului de sîngerare. Așa acționează acidul acetilsalicilic, fenilbutazona, sulfinpirazona, unele neuroleptice fenotiazinice. Asocierea acestor substanțe cu medicamente anticoagulante trebuie evitată, considerînd riscul mare de accidente hemoragice severe.

Estrogenii în doze mari și anticoncepționalele orale, administrate îndelungat, favorizează procesul de *tromboză*. Studii retrospective au dovedit o ușoară creștere a afecțiunilor tromboembolice (tromboflebită, embolie pulmonară, tromboză cerebrală și retiniană) la femeile care iau anticoncepționale. Orice semn clinic de tromboză și embolie impune oprirea acestei medicații, iar antecedentele tromboembolice constituie o contraindicație relativă.



### 3.2.3. STĂRILE PATOLOGICE RENALE PRODUSE DE MEDICAMENTE

Nefropatiile medicamentoase sînt frecvente. Caracteristicile rinichiului, care îl fac îndeosebi vulnerabil, sînt: circulația bogată și întinderea mare a capilarelor glomerulare, eliminarea multor medicamente prin urină (filtrare glomerulară, secreție tubulară), gradientul de concentrație corticomedulară a unora dintre acestea. Se pot produce nefropatii acute tubulare sau interstițiale, nefropatii cronice glomerulare și interstițiale, tubulopatii cronice, cristalurie.

Antibioticele aminoglicozidice sînt nefrotoxice, în măsură mai mare sau mai mică, după produs. Ele provoacă *nefropatii tubulare* sau *tubulointerstițiale acute*, cu proteinurie, leucociturie, hematurie, creșterea concentrației ureei și creatininei din sînge. Fenomenele sînt obișnuit reversibile la oprirea medicației. Principalii factori care favorizează nefrotoxicitatea sînt vîrsta înaintată, infecțiile grave, asocierea cu alte medicamente nefrotoxice. Toxicitatea neomicinei, framicitinei și paromomicinei este atît de mare încît aceste antibiotice nu se pot administra pentru acțiuni sistemice. Kanamicina, amikacina, gentamicina, tobramicina și streptomycină sînt ceva mai puțin toxice. Lezarea rinichiului se produce mai ales pentru dozele mari și la cei cu afecțiuni renale preexistente. În prezența insuficienței renale aceste antibiotice trebuie folosite și dozate cu prudență, mărind mult intervalul între doze, în funcție de *clearance*-ul creatininei; în anumite situații se recomandă controlul dozării prin monitorizarea concentrației sanguine de antibiotice.

Dintre cefalosporine sînt toxice pentru rinichi cefaloridina și cefalotina. Dozele mari (peste 4 g) de cefaloridină pot provoca insuficiență renală acută cu oligoanurie durabilă, datorită dezvoltării unei nefrite tubulointerstițiale acute, cu necroză tubulară. Frecvența acestui accident este mai mică pentru cefalotină. Asocierea cu alte substanțe nefrotoxice (furosemid, gentamicină) crește riscul afectării rinichiului. Rifampicina poate de asemenea provoca nefropatie tubulară acută, dar de natură alergică.

Alte substanțe care se elimină renal și pot produce nefropatii tubulare sau tubulointerstițiale acute, mai ales cînd se administrează în doze mari sau la bolnavii cu insuficiență renală, sînt produsele de contrast iodate, folosite în radiologie, metoxifluranul, fenilbutazona, diureticele mercuriale, dextranii cu greutate moleculară mică, sărurile solubile de bismut.

Fenilbutazona, fenindiona, sulfamidele și mai ales penicilinele — metilcilina, mai puțin nafcilina, ampicilina, penicilina G — sînt uneori cauză de nefrită interstițială acută de patogenie alergică. Sindromul, în general benign, este însoțit de regulă de alte manifestări de hipersensibilitate — erupții cutanate, febră etc.

Penicilamina, trimetadiona și alte oxazolidindione antiepileptice, probenecidul, sărurile de aur, sărurile de mercur, administrate timp îndelungat, pot provoca o *nefropatie glomerulară cronică*, însoțită rareori de insuficiență renală. Proteinuria dispare de obicei la oprirea medicației; cîteodată se poate instala un sindrom nefrotic. Tulburările sînt de natură alergică, datorindu-se depunerii de complexe imune circulante în glomeruli.



TABELUL XII

**STĂRI PATOLOGICE RENALE ȘI PRINCIPALELE MEDICAMENTE  
CARE LE POT PROVOCA**

| Starea patologică  | Medicamentele cu risc   |
|--|---|
| Nefropatie tubulară sau tubulointerstițială              | antibiotice aminozidice, unele cefalosporine (cefaloridină, cefalotină), rifampicină, săruri solubile de bismut, metoxifluran, fenilbutazonă, diuretice mercuriale, dextrani cu g.m. mică, produși iodați de contrast |
| Nefropatie interstițială acută                           | fenilbutazonă, fenindionă, sulfamide, unele peniciline (meticilină, nafcilină, ampicilină, penicilină G)  |
| Nefropatie glomerulară cronică                           | penicilamină, trimetadionă, probenecid, săruri de aur, săruri de mercur   |
| Nefropatie interstițială cronică                         | fenacetină, acid acetilsalicilic, fenazonă  |
| Tubulopatii cronice                                      | amfotericina B, tetraciclina perimate, demeclociclină, săruri de litiu  |
| Cristalurii  | unele sulfamide (sulfadiazină, sulfafenazonă), ampicilină, primidonă, mercaptopurină  |
| Favorizarea retenției azotate prin acțiune antianabolică | tetraciclina  |
| Nefrocalculoză, insuficiență renală                      | compuși de calciu, vitamină D (abuziv)  |

Consumul cronic abuziv de „preparate antinevralgice“ provoacă uneori *nefrită interstițială cronică* și *necroză papilară*. Deoarece componenta comună obișnuită este fenacetina, aceasta este principalul medicament suspectat, de unde denumirea de *nefropatie fenacetinică*. Este posibil ca și alte analgezice antipiretice — paracetamolul, acidul acetilsalicilic, fenazona, aminofenazona, fenilbutazona — să contribuie la afectarea rinichiului. Se apreciază că pentru provocarea nefropatiei sînt necesare 5 pînă la 8 comprimate luate zilnic, timp de 3 ani sau mai mult, ceea ce corespunde unei doze totale de circa 1 000 g fenacetină (dar variațiile individuale sînt mari). Boala a fost descoperită inițial (începînd din 1953) la muncitorii unor fabrici de ceasuri din apusul Europei, care primeau zilnic antinevralgice în scopul evitării cefaleei (ce dăuna producției). Actualmente abuzul este adesea legat de un teren psihic care favorizează dependența medicamentoasă.

Clinic apare la început poliurie cu sete, urina este diluată (concentrația osmotică sub 600 mOsm, densitatea sub 1 020) și alcalină, modificările de sediment sînt de obicei minore — leucociturie, uneori hematurie microscopică, proteinurie discretă. Pe parcurs pot apărea episoade dureroase de tip colică, sau se dezvoltă infecții supraadăugate. Uneori boala evoluează către insuficiență renală. Oprirea medicației are drept rezultat vindecarea sau ameliorarea, la începutul bolii, stabilizarea evoluției, dacă a apărut insuficiența renală.

Anatomopatologic leziunea primară este nefrita interstițială la nivelul medulei; fibroza consecutivă obstruează vasele, determinînd ischemia papilei renale, care se necrozează și se detașează în pelvis. Radiografic, rinichii sînt mici și cu conturul neregulat, se văd calcificări ale papilelor; urografia excretorie poate evidenția amputații papilare.

Nefropatia fenacetinică este probabil de natură toxică. Au fost incriminați metaboliți ai fenacetinei — paracetamolul, 2-hidroxifenetidina — care se concentrează în porțiunea internă a medulei rinichiului. Acumularea este favorizată de ingestia limitată de lichide. Este posibil ca la ischemia regiunii papilare să contribuie anemia funcțională, care apare la cei care abuzează de fenacetină (medicamentul are proprietăți hemolitice și methemoglobinizante). În afara patogeniei toxice, se presupune intervenția unor tulburări imunologice, datorită fenetidinei (metabolit N-dezacetilat al fenacetinei), care generează o hipersensibilitate alergică de tip citolitic.

În ultimul timp s-a semnalat o frecvență crescută de *cancer bazinetal* la consumatorii cronici de antinevralgice cu fenacetină. A fost incriminată 3-hidroxifenetidina, un metabolit iritant pentru căile urinare.

Amfotericina B, antibiotic antifungic, produce deseori nefropatie cu aspect de *tubulopatie distală cronică*. Fenomenele sînt de obicei minore și reversibile. Simptomele constau în creșterea ureei și creatininei sanguine, acidoză metabolică, hipokaliemie, cilindruerie. Rareori apare o insuficiență renală acută gravă, cu stare de șoc. Fenomenele se datoresc vasoconstricției arteriolare renale și lezării directe a tubului distal.

Tetraciclinele, administrate la bolnavii cu insuficiență renală, favorizează *retenția azotată* și cresc uremia (sînt contraindicate). Acest efect se datorește probabil acțiunii de scădere a anabolismului proteic. Preparatele vechi sau conservate în condiții necorespunzătoare pot provoca un sindrom toxic caracteristic de tip *Fanconi*, cu poliurie și polidipsie, pierdere de potasiu, proteinurie, aminoacidurie, glicozurie, cilindruerie, acidoză, reversibile la oprirea tratamentului. Demeclociclina a fost incriminată în apariția unui *diabet insipid nefrogen*, expresie a unei tubulopatii cronice: poliuria este reversibilă la oprirea medicației. Tulburări asemănătoare au fost semnalate pentru sărurile de litiu.

Numeroase medicamente pot *cristaliza în urină*, mai ales cînd sînt administrate în doze mari, în condițiile unei diureze slabe și la un pH al urinei care favorizează precipitarea din soluție. Printre acestea sînt unele sulfamide puțin solubile (sulfadiazina, sulfamerazina), ampicilina, primidona, mercaptopurina. De obicei se produc hematurii microscopice, lipsite de importanță. În cazul sulfamidelor sînt cunoscute, din trecut, cazuri de anurie prin obstrucție tubulară. Acest accident poate fi evitat prin



ingestia de cantități mari de lichide, alcalinizarea urinei și, mai ales, prin folosirea sulfamidelor moderne, bine solubile.

Dintre substanțele citotoxice, ciclofosfamida, un agent alkilant, produce frecvent fenomene de *cistită acută*, foarte dureroasă, însoțită de hematurie. Iritarea puternică a mucoasei vezicii se datorește eliminării prin urină a unor metaboliți agresivi. Ingestia abundentă de lichide evită sau diminuează riscul cistitei.

Compuși de calciu, folosiți abuziv, timp îndelungat, ca antiacide, la ulceroși, pot crește *calcemia*. La bolnavii renali se dezvoltă uneori un sindrom caracterizat prin hipercalcemie, hipertensiune arterială și *insuficiență renală*. Aceleași fenomene au fost semnalate la consumatorii cronici de bicarbonat de sodiu și produse lactate (sindromul „lapte-alkaline”). Vitamina D<sub>2</sub> administrată în doze mari, depășind 50 000 u.i. zilnic, poate provoca hipercalcemie cu calcificări tisulare multiple, *nefrocalcinoză* și, în cele din urmă, insuficiență renală (tratamentul trebuie oprit din timp).

### 3.2.4. STĂRI PATOLOGICE GASTROINTESTINALE PRODUSE DE MEDICAMENTE

Multe medicamente, administrate pe cale orală, afectează motilitatea și secrețiile digestive, pot provoca iritație, chiar leziuni ulcerative ale mucoasei gastrointestinale. Aceste fenomene pot apărea, uneori, și în condițiile administrării parenterale.

*Greața și voma* survin fie ca o consecință a acțiunii iritante la nivelul mucoasei gastrice, fie datorită stimulării formațiunilor centrale care controlează reflexul vomei (zona chemoreceptoare declanșatoare și centrul vomei). Dintre substanțele care provoacă frecvent grețuri și vărsături sînt tetraciclina și alte antibiotice, opiaceele, levodopa, aminofilina, digitalicele (în doze mari), estrogenii, sulfatul feros și alte preparate de fier, clorura de potasiu și alte săruri în soluții concentrate.

TABELUL XIII

#### STĂRI PATOLOGICE GASTROINTESTINALE ȘI UNELE MEDICAMENTE CARE LE POT PRODUCЕ

| Stări patologice   | Medicamentele cu risc   |
|--|---|
| Greață și vomă   | tetraciclina, opiacee, levodopa, aminofilină, digitalice (supradozare), estrogeni, sulfat feros   |
| Gastrită hiperacidă, ulceratii, ulcer gastric sau duodenal | glucocorticoizi, aspirină, fenilbutazonă  |
| Diaree, enterită, colită                                   | purgative iritante (abuziv), antibiotice — peniciline, tetraciclina, cloramfenicol, lincomicina, clindamicină —, rezerpină, guanetidină |
| Constipație  | opiacee, codeină, atropină și alte anticolinergice, antiacide (carbonat de calciu, hidroxid de aluminiu), vinblastină, vinceristină     |



Fenomene de *gastrită hiperacidă*, *ulcerații hemoragice*, mai rar *ulcer gastric* sau *duodenal* au fost semnalate pentru cortizoni și unele anti-inflamatorii nesteroidiene. Glucocorticoizii provoacă relativ frecvent, mai ales la dozele mari administrate îndelungat, dispepsie hiperacidă, ocazional ulcer. Caracteristic, simptomele sînt șterse, inflamația este minimă. La ulceroși poate fi declanșată faza acută, se pot produce complicații — hemoragii, perforații. Ulcerul cortizonic este mai frecvent la bolnavii reumatici, care primesc deseori și alte substanțe agresive pentru mucoasa gastrică (aspirină, fenilbutazonă etc.). Acidul acetilsalicilic sau aspirina produce uneori pirozis, de multe ori hemoragii oculte, rareori accidente hemoragice grave (la dozele mari sau cînd se asociază cu anticoagulante). Tratatamentul prelungit poate fi cauză de ulcerații multiple în zona antrală. Riscul ulcerului este mare pentru fenilbutazonă, antiinflamator care, dealtfel, este contraindicat la ulceroși. În general, antiinflamatoriile cu acțiune intensă sînt agresive pentru mucoasa gastrică; afirmațiile contrare făcute odată cu apariția de medicamente noi din această grupă sînt, rareori și numai parțial, confirmate în timp.

Cafeina (cafeaua, ceaiul) și alcoolul diluat stimulează secreția gastrică și sînt dăunătoare la ulceroși. Rezerpina, în doze mari, agravează de asemenea boala ulceroasă. Atropina și celelalte substanțe parasimpatolitice, favorizînd spasmul sfincterelor, poate agrava pirozisul la bolnavii cu reflux esofagian sau stenoză pilorică.

Clorura de potasiu, administrată sub formă de preparate care pot elibera brusc sarea la suprafața mucoasei — preparate enterosolubile, preparate retard — provoacă ocazional ulcerații. Acestea sînt mai frecvente în caz de stază esofagiană sau cînd tranzitul gastrointestinal este lent.

Purgativele iritante — fenolftaleina, antrachinone vegetale — folosite abuziv, sînt cauză de *diaree*, *enterită*, sindrom de *colon iritabil*.

Unele antibiotice au acțiune iritantă și *tulbură echilibrul florei intestinale*. Pot apărea diaree ușoară, mai rar enterită, enterocolită severă (stafilococică, candidiazică), colită nespecifică, colită pseudomembranoasă. Cele mai frecvente semnalări sînt pentru tetraciline, cloramfenicol, peniciline, lincomicină și clindamicină. Ultimele două, administrate în doze mari, atît pe cale orală, cît și parenterală, provoacă relativ frecvent fenomene de colită, inclusiv forme grave de colită pseudomembranoasă.

Antihipertensivele neurosimpatolitice — rezerpina, guanetidina — cresc peristaltismul intestinal. Guanetidina poate fi cauză de episoade diareice marcate.

Constipația medicamentoasă poate apărea sub influența opiaceelor și codeinei, atropinei și altor parasimpatolitice, antiparkinsonienelor, antidepressivelor triciclice și neurolepticelor (mai ales clorpromazina) care au proprietăți anticolinergice. Unele antiacide gastrice cu proprietăți adsorbante și protectoare — carbonatul de calciu, hidroxidul de aluminiu, caolinul — administrate în doze mari, ca și rășinele schimbătoare de ioni, pot acționa constipant. Vinblastina și vincristina, alcaloizi citotoxici, produc de asemenea constipație. Rareori, inhibarea motilității poate merge pînă la *ileus paralytic*. Acest accident a fost semnalat pentru alcaloizii din vincă, pentru ganglioplegice, atropină și alte anticolinergice, pentru morfină.



### 3.2.5. AFECȚIUNILE HEPATICE PRODUSE DE MEDICAMENTE

Ficatul este un organ vulnerabil la medicamente, acestea trecind și fiind de multe ori prelucrate la nivelul acestei mari stații de biotransformare. Tulburările hepatice pot fi de natură toxică sau alergică, dar patogenia nu este întotdeauna precisă și unitară. Diagnosticul cauzal este dificil, considerînd posibilitatea suprapunerii unor boli hepatice de altă cauză decît cea medicamentoasă, în special a hepatitei virotice.

Unele medicamente produc *leziuni hepatice necrotice*, cu aspect clinic de *hepatită acută sau subacută*, gravă sau ușoară. În unele cazuri leziunile sînt de natură toxică, fiind, de regulă, provocate de metaboliți alkilanti sau arilanti. Alteori intervin fenomene de hipersensibilitate de natură imunologică sau idiosincrazică. Dozele foarte mari de paracetamol (luate în scop de sinucidere) provoacă necroză hepatică mortală; fenomenul are caracter toxic. Experimental, cisteamina, care reface glutatiunea în ficat, exercită o acțiune protectoare. Isoniazida poate fi cauză de hepatită cu icter, care se dezvoltă după 3—5 luni de tratament. În general patogenia este considerată ca toxică. Băuturile alcoolice și rifampicina favorizează toxicitatea hepatică a isoniazidei, datorită probabil proprietății inductoare enzimatică (crește producerea unui metabolit acilant toxic). Au fost implicate și fenomene de hipersensibilitate. Halotanul produce, rareori, mai ales în condițiile expunerii repetate, hepatită cu necroză masivă și evoluție adesea foarte severă. Fenomenul ar fi de natură imunologică, dar este posibilă și intervenția unor metaboliți toxici. Metildopa provoacă fenomene de hepatită ușoară (relativ frecvent — pînă la 50%) sau gravă (rar). Simptomele sînt inițial asemănătoare celor din hepatita virotică, dar pot evolua către cronicizare, cu leziuni cicatriceale. Uneori se adaugă un icter colestatic. S-a dovedit, la animale, formarea unui metabolit arilant hepatotoxic, dar în general se apreciază că mecanismul este alergic. Alte medicamente acuzate de a produce uneori hepatită acută sau subacută sînt fenacetina, IMAO, oxifenisatina, sulfamidele, PAS-ul, pirazinamida, etionamida, rifampicina, eritromicina estolat, troleandomicina, 6-mercaptapurina. Afectarea ficatului este probabil de natură alergică, deși nu este exclusă intervenția unor metaboliți toxici.

Tetraciclilinele, mai ales dozele mari introduse intravenos la bolnavii cu insuficiență renală sau în ultima parte a sarcinii, pot determina o *steatoză hepatică* caracteristică, cu necroză limitată. Acest proces este dependent de doză, avînd caracter toxic. Se presupune că infiltrarea grasă se datorește inhibării sintezei lipoproteinelor.

Metotrexatul, folosit în doze mari timp îndelungat (mai ales în tratamentul psoriazisului), prezintă riscul lezării ficatului cu *necroză*, datorită toxicității directe. Evoluția este spre *fibroză* și *ciroză*, care afectează circa 50% dintre bolnavii tratați pe o perioadă de 3 ani cu acest antineoplazic citotoxic.

Diferite medicamente pot modifica, prin mecanisme variate, dispoziția biochimică și fiziologică a bilirubinei, provocînd *icter*. Astfel, metiltestosteronul și steroizii anabolizanți alkilați în poziția 17, pot fi cauză de *icter colestatic*. Fenomenul apare predominant pentru administrarea



TABELUL XIV

STĂRI PATOLOGICE HEPATICE (ȘI ÎNRUDITE) ȘI PRINCIPALELE  
MEDICAMENTE CARE LE POT PRODUCE

| Starea patologică                               | Medicamentele cu risc   |
|---|---|
| Hepatită acută sau sub-<br>acută                | paracetamol, fenacetină, IMAO, metildopa, oxifenisatină, sulfamide, PAS, izoniazidă, pirazinamidă, etionamidă, rifampicină, eritromicină estolat, troleandomicină, mercaptopurină |
| Hepatită cronică activă                         | halotan, clorpromazină, metildopa, oxifenisatină  |
| Steatoză hepatică                               | tetraciclina  |
| Ciroză  | metotrexat  |
| Icter colestatic                                | steroidi anabolizanți, metiltestosteron, anticoncepționale, clorpromazină, eritromicină estolat, troleandomicină  |
| Alte ictere prin hiperbilirubinemie neconjugată | iodipamidă (biligrafina), neomicină, sulfamide, salicilați  |

orală, este dependent de doză, deci de natură toxică și este consecutiv modificării permeabilității canaliculilor biliari, cu creșterea retrodifuziunii constituenților bilei către sânge. Anticoncepționalele orale sînt de asemenea incriminate în apariția icterului colestatic, care apare probabil pe un anumit teren, determinat genetic. Colestaza poate fi și de natură alergică, cum este probabil cazul pentru eritromicina estolat sau pentru troleandomicină, antibiotice care pot fi cauză de icter colestatic cînd se administrează abuziv (pe perioade care depășesc 10 zile sau repetat frecvent). De asemenea clorpromazina poate produce, rareori, icter colestatic alergic, care survine în primele săptămîni de tratament, dispăre la oprirea acestuia și re apare, deseori, la reluare. Alte mecanisme care pot determina creșterea bilirubinemiei neconjugate au fost descrise pentru novobiocină, antibiotic ce inhibă glucuronoconjugarea pigmentului biliar și pentru compușii iodați radioopaci, care împiedică — prin competiție — transferul bilirubinei din plasmă în hepatocite. Un mecanism particular de producere a icterului prin lipsa bilirubinemiei indirecte aparține sulfamidelor și salicilaților. Aceste molecule pot deplasa, prin competiție, bilirubina de pe proteinele plasmatiche, crescînd nivelul sanguin al pigmentului în forma sa neconjugată. Fenomenul este semnificativ la nou-născuți, unde se adaugă un deficit metabolic de conjugare a bilirubinei. Atunci cînd aceasta trece în cantitate mare prin bariera hematoencefalică, mai permeabilă la nou-născuți, îndeosebi la prematuri, se produce *icterul nuclear*.



### 3.2.6. STĂRILE PATOLOGICE ALE APARATULUI RESPIRATOR PRODUSE DE MEDICAMENTE

Medicamentele sînt rareori incriminate în etiologia bolilor respiratorii.

*Sindromul astmatic* poate fi uneori de cauză medicamentoasă. Frecvența cea mai mare aparține acidului acetilsalicilic, dar și alte antiinflamatorii nesteroidiene pot declanșa accese de astm (mai ales la astmaticii sensibili la aspirină). Mecanismul astmului indus de acidul acetilsalicilic nu este cunoscut. Alte medicamente pot fi cauză de astm prin alergii de tip I sau III. În această categorie sînt cuprinse o serie de antimicrobiene (peniciline, cefalosporine, eritromicină, streptomycină, neomicină, tetraciclina, griseofulvină, sulfamide), preparate de retrohipofiză pentru prizat, fier dextran, tioamide antitiroidiene.

Astmul poate fi declanșat sau agravat de către propranolol și alte beta-blocante adrenergice, ca și de substanțele parasimpatomimetice (neostigmină, carbacolină etc.), care fac să predomine influența colinergică cu consecințe bronhoconstrictoare și hipersecretorii.

TABELUL XV

#### STĂRI PATOLOGICE ALE APARATULUI RESPIRATOR ȘI PRINCIPALELE MEDICAMENTE CARE LE POT PRODUCЕ

| Starea patologică                       | Medicamentele cu risc   |
|---|---|
| Astm bronșic                            | acid acetilsalicilic (și alte antiinflamatorii nesteroidiene), antibiotice (peniciline, cefalosporine, eritromicină, streptomycină, neomicină, tetraciclina, griseofulvină, sulfamide), retrohipofiză, tioamide antitiroidiene, fier dextran, beta-blocante (propranolol), parasimpatomimetice (neostigmină, carbacolină) |
| Alveolită și fibroză pulmonară          | bleomicină, busulfan, clorambucil, ciclofosfamidă, nitrofurantoină, sulfamide (sulfasalazină), metisergidă, retrohipofiză   |
| Eozinofilie pulmonară                   | PAS, sulfamide (sulfasalazină), metotrexat  |
| Limfadenopatie hilară                   | fenilbutazonă, fenitoină, PAS   |
| Lipomatoză mediastinală                 | glucocorticoizi   |
| Sindrom lupoid cu determinări pulmonare | izoniazidă, hidralazină, procainamidă, fenitoină  |

Cîteva medicamente citotoxice pot produce *alveolită cu fibroză pulmonară* — bleomicina, busulfanul, clorambucilul, ciclofosfamida. Frecvența cea mai mare a acestei reacții adverse a fost semnalată pentru bleomicină (circa 11% din bolnavii tratați, îndeosebi persoane în vîrstă sau care au

făcut anterior radioterapie). Manifestările clinice — tuse, dispnee, uneori febră — apar după câteva luni de tratament. Prognosticul este sever. Au fost descrise fenomene de alveolită și fibroză și pentru nitrofurantoină, sulfasalazină, metisergidă, preparate de retrohipofiză pentru prizat.

Un sindrom mai benign este *eozinofilia pulmonară*, semnalată pentru nitrofurantoină și, foarte rar, pentru PAS, sulfamide, metotrexat. Se produc infiltrații interstițiale difuze, cu dispnee, tuse, febră și eozinofilie periferică marcată, care dispar la oprirea medicației și uneori apar la reluarea acesteia.

Fenilbutazona, fenitoina, PAS-ul pot provoca o *limfadenopatie hilară și mediastinală*, care pune probleme de diagnostic diferențial. Glucocorticoizii sînt uneori cauză de lipomatoză mediastinală, care regresează repede la oprirea tratamentului.

În cazuri rare pot apărea *sindroame de tip colagenoză*, cu determinări pulmonare, probabil de natură alergică (tip III); afectarea rinichiului este excepțională. Tulburările dispar de obicei în câteva săptămîni, rareori persistă mai multe luni după oprirea medicației. Dintre substanțele incriminate în producerea de *sindroame lupoide* sînt: izoniazida, hidralazina, procainamida, fenitoina.

### 3.2.7. ENDOCRINOPATIILE MEDICAMENTOASE

Hormonii sau compușii similari, folosiți ca medicamente, pot provoca tulburări asemănătoare hiperfuncției glandei respective: cortizonii — *sindrom Cushingoid*, insulina și antidiabeticele orale — *reații hipoglicemice*, hormonii tiroidieni — fenomene de *hipertiroidism* etc. Simptomele apar în condiții de supradozare și sînt reversibile.

Tratamentul continuu, îndelungat, cu doze mari de cortizoni, determină inhibarea sistemului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal, la început cu *insuficiență funcțională*, apoi cu hipotrofia chiar *atrofia corticosuprarenală*.

Unele medicamente pot activa diabetul latent sau, mai rar, provoacă *diabet* la persoanele normale. În general manifestările sînt modeste și reversibile. În această categorie se încadrează cortizonii, anticoncepționalele orale, medroxiprogesteronul acetat (injectabil), unele diuretice — tiazidele, mai puțin furosemidul și acidul etacrinic. Diazoxidul, administrat repetat, produce *hiperglicemie*, uneori severă.

Alte substanțe au *acțiune gușogenă* și pot fi cauză de *hipotiroidism*. Printre acestea sînt sărurile de litiu, iodul și iodurile (pot provoca atât hipotiroidism cît și hipertiroidism), rareori fenilbutazona, PAS-ul, etionamida. Tioamidele antitiroidiene, administrate la bolnavii cu hipertiroidism, cresc uneori dimensiunea tiroidei, ca urmare a stimulării secreției de tireotrofină hipofizară (secundar micșorării nivelului sanguin de hormoni tiroidieni).

Hormonii steroizi sexuali pot produce, în anumite condiții, *tulburări de menstruație* și dezechilibre în sfera sexuală. Neurolepticele fenotiazinice sînt uneori cauză de tulburări menstruale și *galactorée*, probabil prin acțiune la nivelul hipotalamusului.



Unele medicamente — ciproheptadina, litiul, neurolepticele fenotiazinice, amitriptilina pot *crește apetitul* și determină la anumiți bolnavi creșterea greutatei corporale.

Cortizonii, administrați în doze mari, timp îndelungat, *opresc creșterea la copil*, datorită inhibării secreției hormonului somatotrop. Dozele mari de steroizi androgeni și anabolizanți întârzie sau pot opri creșterea, ca urmare a osificării premature a cartilajelor de creștere.

Osteoporoza cortizonică, mai frecventă când cortizonii se administrează în doze mari, prelungit, la bolnavii cu poliartrită reumatoidă sau imobilizați la pat, are o patogenie complexă — acțiune antivitaminică D și tulburarea metabolismului calciului, creșterea catabolismului proteic și inhibarea activității osteoblaștilor, diminuarea secreției hormonului somatotrop.

### 3.2.8. STĂRILE PATOLOGICE PSIHICE ȘI NEUROLOGICE PROVOCATE DE MEDICAMENTE

Medicamentele pot provoca tulburări psihice și neurologice, favorizate de stări patologice preexistente în domeniul neuropsihic, de insuficiența renală ca și de vîrsta înaintată. Diagnosticul este de multe ori dificil.

Anumiți bolnavi tratați cu barbiturice, îndeosebi bătrînii și cei cu ateroscleroză cerebrală avansată, prezintă alterări ale funcțiilor cognitive și ale comportamentului, care pot progresa către o *stare confuzională*. Antiparkinsonienele anticolinergice, ca și alte substanțe cu proprietăți antiacetilcolinice — antidepresive triciclice, antipsihotice diverse — provoacă uneori un sindrom caracteristic cu perturbări ale memoriei și atenției, dezorientare, anxietate, halucinație.

*Tulburări psihotice* au fost descrise mai ales cînd fondul psihic sau antecedentele psihotice predispun la asemenea reacții. Ele sînt în general reversibile la întreruperea medicației care le-a provocat.

Sindroame depresive pot fi induse de neurolepticele fenotiazinice și mai cu seamă de rezerpină și haloperidol. Levodopa poate precipita o reacție psihotică depresivă sau maniacală, ca și halucinații. Amfetaminele au uneori un efect anxiogen imediat; administrate timp îndelungat pot provoca depresie sau o reacție psihotică de tip schizofrenic. Hipotensivele ce interferează cu funcția simpaticului — metildopa, guanetidina, beta-blocantele adrenergice — sînt relativ frecvent cauză de depresie, chiar psihoză depresivă. Aceste reacții au fost puse în legătură cu interferarea unor sisteme catecolaminergice — probabil mai ales dopaminergice — în creier.

Psihoze de tip schizofrenie se pot întîlni la bolnavii tratați cu amfetamine, cortizoni, bromuri, izoniazidă, cicloserină.

Fenomene de *encefalopatie* pot fi precipitate la bolnavii cu insuficiență hepatică, ca urmare a unui tratament diuretic brutal (se produc dezechilibre electrolitice, hipokaliemie), după injectarea de morfină (produce deprimare centrală excesivă) sau după injectarea intravenoasă de lidocaină (a cărei neurotoxicitate crește consecutiv insuficienței procesului de inactivare metabolică în ficat). Cortizonii și retinolul (vita-



mina A), în doze excesive, pot provoca cefalee, tulburări de vedere, creșterea presiunii lichidului cefalorahidian și edem papilar, *simulînd o tumoră cerebrală*. Indometacina produce frecvent cefalee însoțită uneori de amețeli și vertij.

O serie de medicamente provoacă *tulburări motorii centrale* — convulsii, sindroame extrapiramidale. Supradozarea anesteziecilor locale (prin aplicarea de soluție prea concentrată pe mucoase inflamate sau injectarea intravenoasă accidentală) produce greață, vomă, excitație, *convulsii tonice sau clonice*, urmate uneori de comă. Dozele mari de penicilină, introduse intravenos, sau administrarea intrarahidiană a antibioticului, poate fi cauză de hiperreflexie, convulsii, halucinații. S-au semnalat crize convulsive și pentru izoniazidă sau cicloserină.

*Sindroame extrapiramidale* pot fi observate în clinicile psihiatrice, în urma dozelor mari de antipsihotice active. Ele se manifestă prin reacții distonice, ataxie, parkinsonism. Acestea sînt în general bine influențate de anticolinergice centrale și reversibile la oprirea medicației. Mai gravă este diskinezia tardivă, mai frecventă la femei și la bătrîni cu leziuni cerebrale, sindrom extrapiramidal care nu beneficiază de anticolinergice și este ireversibil, chiar progresează după oprirea tratamentului. Carbonatul de litiu provoacă uneori, îndeosebi la bătrîni, un sindrom cerebral manifestat prin confuzie, tulburări de vorbire, tremor, mișcări coreoatetozice. Asocierea cu haloperidolul este riscantă, prin creșterea gravității acestui sindrom.

*Sindroame cerebeloase* sînt posibile în cursul tratamentului cu doze mari de antiepileptice, mai ales fenitoină.

Un sindrom cunoscut sub numele de *neuropatie mielo optică subacută* a fost atribuit folosirii de cliochinol (cifoform, enterovioform), în doze mari, timp îndelungat. Apar tulburări senzitive și motorii, uneori cu pierderea vederii. Sînt interesați nervii periferici, măduva, nervul optic. Acest sindrom survine foarte rar (a fost semnalat mai ales în Japonia). Este posibil un risc și pentru celelalte antiseptice din grupa halochinelor.

Nitrofurantoina administrată în doze mari, sau la bătrîni și în prezența insuficienței renale, poate fi cauză de *polinevrită senzitivo-motorie*, cu caracter ascendent, uneori numai parțial reversibilă la oprirea tratamentului. Vincristina și vinblastina sînt de asemenea neurotoxice — pot produce parestezii și slăbiciune motorie.

### 3.2.9. STĂRILE PATOLOGICE ALE OCHIULUI ȘI ALE URECHII INTERNE PRODUSE DE MEDICAMENTE

Multe medicamente pot produce reacții adverse la nivelul ochiului și al procesului vizual. Dintre substanțele folosite pentru diferite acțiuni sistemice și care pot provoca fenomene toxice oculare mai importante sînt clorochina, hidroxiclорochina și mepacrina, indometacina, neurolepticele fenotiazinice.

Clorochina și hidroxiclорochina, utilizate timp îndelungat și în doze mari (pentru tratamentul lupusului și al poliartritei reumatoide), pot fi cauză de *modificări ale corneei și retinei*. La nivelul corneei apar uneori



depozite punctiforme galben-brune. Fenomenul — benign — a fost semnalat la circa 50% din bolnavii tratați timp de 3 ani sau mai mult. Mult mai grave sînt alterările retiniene. Modificările de fund de ochi precoce constau în pigmentarea maculei, care treptat se extinde pînă la periferie, însoțind o atrofie ireversibilă a retinei. Manifestarea clinică este tîrzie — se produce o diminuare a cîmpului vizual (scotom central sau paracentral), tulburarea vederii colorate și a adaptării la întuneric. Retinita survine numai la dozele mari: 250—750 mg clorochină sau 200—400 mg hidroxiclорochină zilnic, doze totale depășind 300 g (3 ani de tratament). Indometacina, administrată prelungit, poate fi cauză de depozite corneene și tulburări retiniene, incluzînd afectarea maculei. Fenotiazinele neuroleptice — clorpromazina și mai ales tioridazina — pot produce de asemenea depozite pe cornee și în partea anterioară a cristalinului (fără afectarea vederii), retinită pigmentară. Alterările debutează după circa 18 luni de tratament cu doze mari — peste 200 mg/zi și sînt foarte frecvente la doze totale de 2 500 g (recomandate uneori în psihiatrie).

Medicația cortizonică poate fi cauză de complicații oculare. Glucocorticoizii pot crește presiunea intraoculară. Efectul apare mai ales în condițiile aplicării locale, la nivelul ochiului, timp de cîteva săptămîni, fiind favorizat de o predispoziție genetică care cuprinde aproximativ 1/3 din populație (candidați pentru glaucom cu unghi deschis, diabet, unele miopii). Tratamentul cortizonic sistemic de lungă durată (zilnic, timp de un an sau mai mult) poate fi cauză de cataractă posterioară subcapsulară, fenomen mai frecvent la reumatici și la copii. Afectarea vederii se produce tîrziu. Aplicarea locală de cortizon favorizează infecțiile bacteriene, micotice și virotice ale ochiului.

Medicamentele pot interesa toxic urechea internă cu tulburarea auzului (*toxicitate cohleară*) și/sau a echilibrului (*toxicitate vestibulară*). Pot fi afectate structurile epiteliului senzorial cohlear sau vestibular, *stria vascularis* (care asigură irigarea cohleei) și țesuturile secretorii vestibulare. Ototoxicitatea este dependentă de doză, putînd fi evitată la dozele mici. Preexistența tulburărilor de auz, boli ale urechii interne în antecedente, folosirea recentă sau concomitentă a altor medicamente ototoxice, insuficiența renală (care favorizează acumularea de doze toxice) cresc considerabil riscul. Folosirea medicamentelor cu potențial ototoxic trebuie făcută numai cu indicații stricte și impune o dozare corectă (eventual monitorizarea concentrației sanguine, mai cu seamă în prezența insuficienței renale), ca și controale audiometrice periodice.

TABELUL XVI  
OTOTOXICITATEA UNOR ANTIBIOTICE AMINOGLICOZIDICE

| Antibioticul  | Toxicitate vestibulară | Toxicitate auditivă |
|---------------|------------------------|---------------------|
| Streptomicină | +++                    | ++ (copii mici)     |
| Gentamicină   | +++                    | +                   |
| Kanamycină    | ++                     | +++                 |
| Neomicină     | ++                     | ++++                |



Antibioticele aminoglicozidice au toxicitate cohleară și vestibulară. Epiteliul nervos cohlear este lezat începînd cu porțiunea bazală, ceea ce face ca la început să se piardă auzul pentru sunetele de frecvență înaltă. De asemenea se produc leziuni ale epiteliului nervos vestibular. Este probabil că agresiunea se exercită direct asupra celulelor ciliare (senzitive), dar nu sînt excluse modificări ale microcirculației locale. Ototoxicitatea electivă se datorește acumulării antibioticelor în perilimfă, unde realizează concentrații mult mai mari decît cele plasmatice, pentru timp îndelungat. Aceasta explică și caracterul progresiv al tulburărilor, chiar în condițiile opririi tratamentului. Insuficiența renală crește concentrația antibioticelor aminoglicozidice în lichidele urechii interne. Febra mare, deshidratarea, hipoxia, ca și traumatismele severe și bolile supurative ale urechii sînt factori agravanți. Sugarii și bătrînii prezintă o sensibilitate crescută. Riscul este mult mai mare atunci cînd se asociază acidul etacrinic.

Dintre antibioticele aminoglicozidice streptomicina este mai ales toxic vestibular. Tulburările survin la circa 25% din bolnavii care au primit cîte 1 g zilnic, 2—4 luni. Se apreciază că doza de 1 g/zi, 28 de zile și concentrații serice sub 25 mg/ml nu poartă risc toxic. Introducerea intrarahidiană crește ototoxicitatea. Manifestarea premonitorie este cefaleea; urmează o fază acută cu grețuri, vărsături, tulburări de echilibru, vertij, timp de 1—2 săptămîni, apoi o fază cronică, cu ataxie, timp de circa 2 luni, după care se produce lent compensare (în cîteva luni pînă la 2 ani). Tulburările auditive sînt rare și se produc îndeosebi la sugari; există risc și în viața intrauterină, considerînd că antibioticul trece prin bariera placentară. Gentamicina este de asemenea predominant vestibulotoxică, dar are și oarecare toxicitate cohleară. Frecvența tulburărilor, în condiții clinice, este ceva mai mică decît pentru streptomycină. Ele apar la doze mari, peste 3,4 mg/kg, corespunzînd unor concentrații serice de 10 mcg/ml (la 2 ore de la injecție). Fenomenele nu progresează după oprirea tratamentului.

Kanamicina, amikacina afectează mai mult auzul decît echilibrul. Ototoxicitatea kanamicinei începe să se evidențieze după o doză totală de 15 g și este întotdeauna prezentă la 50 g. Doza de 15 mg/kg, corespunzînd unei concentrații serice de circa 30 mcg/ml, administrate 7—10 zile, nu provoacă practic tulburări auditive. În practica clinică frecvența accidentelor este de aproximativ 5%, acestea dezvoltîndu-se mai ales la bolnavii cu insuficiență renală. Inițial apare *tinitus*, în continuare slăbește percepția sunetelor înalte, apoi a celor cu frecvență joasă și se produce surditatea parțială sau totală, uneori ireversibilă. Fenomenele nu progresează după oprirea tratamentului. Tobramicina este toxică pentru auz, dar mai puțin decît kanamicina. Dozele de 1,5—2 mg/kg și concentrațiile serice de 5—10 mcg/ml sînt lipsite de ototoxicitate, atunci cînd funcția renală este normală. Neomicina este aminoglicozida cea mai toxică pentru auz. Simptomele sînt deseori progresive și ireversibile. Toxicitatea mare exclude folosirea pe cale sistemică. Fenomenele pot apărea însă și în condițiile aplicării locale pe arsuri întinse sau pentru administrarea orală de doze mari (peste 100 mg/kg și zi, mai mult de 5 zile). Toxicitatea vestibulară este mai mică.



În afara aminoglicozidelor pot fi ototoxice: vancomicina (toxicitate auditivă la bolnavii cu insuficiență renală), viomicina (toxicitate vestibulară), capreomicina (toxicitate auditivă), minociclina (toxicitate vestibulară), eritromicina lactobionat (toxicitate vestibulară pentru dozele mari introduse intravenos).

Acidul etacrinic și furosemidul sînt diuretice ototoxice (primul ceva mai mult decît al doilea). Ele cresc concentrația sodiului în endolimfa urechii interne, modifică activitatea electrică a cohleei și a nervului auditiv, lezează celulele ciliare. Accidentele pot surveni pentru dozele mari, injectate intravenos, la bolnavii cu insuficiență renală sau cînd se asociază antibiotice ototoxice. Surditatea este de obicei reversibilă, dar există semnalări de reversibilitate parțială sau ireversibilitate.

Salicilații, în doze mari (peste 6 g/zi, concentrații sanguine peste 25 mg/100 ml), pot fi cauză de *tinnitus*, mai rar surditate, de regulă repede reversibilă. Fenomenele se datoresc probabil vasoconstricției la nivelul microcirculației cohleei. Chinina și clorochina au efecte asemănătoare, semnificative clinic cînd se folosesc doze mari, timp îndelungat. Este necesară prudență în timpul sarcinii, din cauza sensibilității mari a urechii interne a fătului în curs de dezvoltare.

### 3.2.10. REACȚIILE CUTANATE PROVOCATE DE MEDICAMENTE

Medicamentele, administrate pe cale generală sau aplicate pe piele, provoacă frecvent reacții cutanate. Acestea pot îmbrăca forme variate pentru un anumit medicament, după cum medicamente diferite pot produce aceeași reacție. Patogenia este alergică sau toxică. Diagnosticul este în general dificil. În cazul alergiilor, reprovocarea intenționată a reacției, chiar testele cutanate, pot fi periculoase. Ca o regulă generală (care poate avea excepții), medicamentul suspectat trebuie înlăturat. La nevoie se face, după caz, tratament general cu antihistaminice, adrenalină, cortizoni și tratament local. Principalele reacții cutanate și unele dintre medicamentele care le provoacă sînt redată în tabelul XVII.

## 3.3. INTOXICAȚIILE ACUTE MEDICAMENTOASE

### 3.3.1. CUANTIFICAREA TOXICITĂȚII MEDICAMENTELOR

Efectele toxice, observate la indivizi izolați, au un caracter gradat, intensitatea crescînd o dată cu doza. Observate asupra unei colectivități, ele pot fi considerate de tip cuantal, fiind caracterizate prin prezența sau absența lor. Cînd se cercetează acțiunea toxică sau letală a unui medicament asupra unui lot de animale, se observă că răspunsurile individuale se încadrează în curba normală de distribuție a variabilității într-o populație. Curba cuantală log doză-efect are forma unui clopot, al cărui vîrf arată doza la care răspund 50% dintre animale, respectiv DT 50 (doza toxică 50) sau DL 50 (doza letală 50). Clopotul este mai plat sau mai ascuțit, în funcție de dispersia mai mare sau mai mică a rezultatelor indi-

TABELUL XVII

**PRINCIPALELE REACȚII CUTANATE MEDICAMENTOASE  
ȘI UNELE DINTRE SUBSTANȚELE CARE LE PROVOACA**

| Reacția cutanată patologică                             | Medicamentele cu risc  |
|---|--|
| Acnee (provocată sau agravată)                          | cortizoni, steroizi androgeni și anabolizanți, anticoncepționale, bromuri, ioduri, fenobarbital, fenitoină, scopolamină, propantelină, PAS, izoniazidă, etionamidă   |
| Alopecie  | citotoxice (ciclofosfamidă), heparină, carbimazol, anticoncepționale, retinol (supradozare)  |
| Eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson, sindrom Lyell | peniciline, sulfamide, sulfone, barbiturice, fenilbutazonă, fenolftaleină  |
| Eritrodermii, dermatită exfoliativă                     | aur, fenilbutazonă, fenotiazine, fenitoină, clorpropamidă, sulfamide, peniciline, antimalarice   |
| Erupții eritematoase                                    | barbiturice, acid acetilsalicilic, chimioterapice și antibiotice   |
| Erupții fixe  | fenolftaleină, barbiturice, acid acetilsalicilic, fenilbutazonă, fenacetină, sulfamide, sulfone  |
| Erupții lichenoidale                                    | aur, antimalarice, chimioterapice și antibiotice, fenilbutazonă, diuretice tiazidice   |
| Eczeme  | antibiotice, sulfamide, procaină, antihistaminice, lanolină, conservanți și vehicule (în aplicare locală)  |
| Fotosensibilizare                                       | sulfamide antibacteriene, sulfamide antidiabetice, tiazide, tetraciclina, griseofulvină, fenotiazine, clordiazepoxid, acid nalidixic, anticoncepționale (sistemic); antiseptice, acid aminobenzoic și esterii, gudroane, psoraleni, sucuri de plante (local) |
| Lupus eritematos  | hidralazine, sulfamide, procainamidă, fenitoină, izoniazidă  |
| Pigmentare cutanată                                     | progestative, anticoncepționale, ACTH, hidroxicarbamidă, fier, argint, arsen, clorochină, mepacrină, caroten   |
| Porfirie (agravare)                                     | barbiturice, clorpromazină, griseofulvină, sulfamide, peniciline, acid acetilsalicilic, acid mefenamic, cloralhidrat, alcool etilic, meproamat, propranolol, estrogeni   |
| Purpură   | citotoxice, cortizoni, anticoagulante, acid acetilsalicilic, barbiturice, meproamat, tiazide   |
| Urticarie, prurit, edem angioneurotic                   | peniciline și alte antibiotice, acid acetilsalicilic, sulfamide, barbiturice, morfină  |



viduale, exprimată prin deviația standard (d.). Se consideră a avea o reactivitate obișnuită animalele care răspund la doze situate între  $\pm 2$  d., în jurul DT 50 sau DL 50, ceea ce reprezintă 95% din animale, restul reprezentând excepțiile, cu sensibilitate foarte mare sau foarte mică. Prezentarea grafică cumulativă a relației log doză-efect realizează

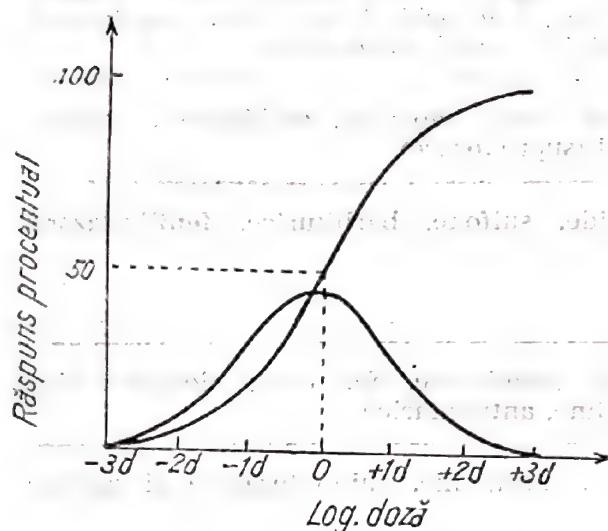


Fig. 22. — Curba cuantală simplă (în clopot) și cumulativă (sigmoidă) a distribuției normale a variațiilor individuale; pe abscisă log doză este exprimat în unități de deviație standard (d), 0 reprezentând DE 50, DT 50 sau DL 50 (după Goldstein A., Aronov L., Kalman N. S.) — Principles of drug action, ed. a II-a, Ed. Willey, New York, 1974, p. 379.

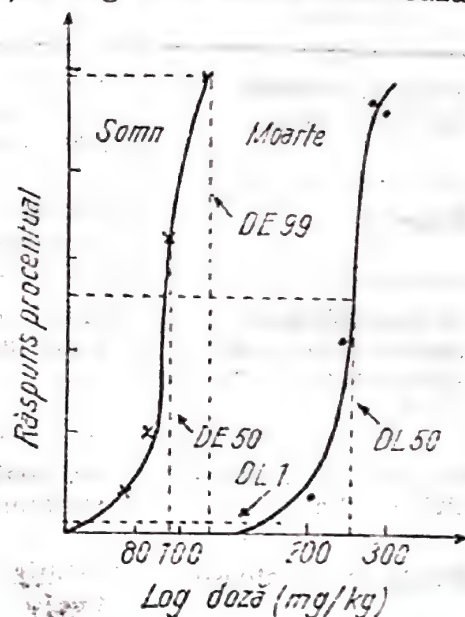


Fig. 23. — Curbele cuantale cumulative log doză-efect la șoricel, referite la efectul hipnotic și efectul letal al fenobarbitalului (după Levine R. R. — Pharmacology, ed. a II-a, Little Brown, Boston, 1978, p. 190).

o curbă sigmoidă, care poate fi aplatizată (prin metoda probitului sau o metodă grafică), pentru a obține o dreaptă mai ușor de folosit. Cu cât panta acestei drepte este mai mică, cu atât riscul reacțiilor toxice este mai mare, acestea întinzându-se pe o gamă mai largă de doze.

Stabilirea relațiilor cantitative doză-efect furnizează informații asupra securității unui medicament. Sînt importanți următorii parametri: *doza letală medie* sau DL 50, *doza letală minimă* sau DL 1 și *doza letală maximă* sau DL 99, care omoară 50%, 1%, respectiv 99% dintre animale. Doza medie exprimă reactivitatea medie, avînd o valoare statistică mare; dozele minimă și maximă exprimă dispersia extremă a sensibilității animalelor, indicînd reactivitatea individuală potențială la medicamentul respectiv. DL 50, definitorie pentru toxicitatea unui medicament în condiții experimentale, variază între fracțiuni de microgram și sute de grame, în funcție de medicament, fiind cuprinsă — de cele mai multe ori — între 10 și 200 mg/kg oral. Toxicitatea substanței medicamentoase poate fi apreciată, după DL 50 în administrare orală, în condiții acute, la șoricel, astfel: DL 50 < 0,1 mg/kg — toxicitate foarte mare, 1—50 mg/kg — toxicitate mare, 50—500 mg/kg toxicitate moderată, 0,5—5 g/kg — toxicitate mică, > 5 g/kg — toxicitate foarte mică. Toxicitatea în sine este mai

puțin importantă decît riscul terapeutic, adică riscul fenomenelor toxice (sau fenomenelor nedorite de altă natură), în condițiile folosirii de doze obișnuite, încadrate în limitele terapeutice. Investigarea experimentală poate da indicații asupra acestui risc, prin raportarea dozelor toxice și letale la dozele eficiente (DE). Sînt importanți pentru definirea securității unui medicament: *indicele terapeutic*, exprimat prin raportul DL 50/DE 50, *factorul de securitate cert*, exprimat, prin raportul DL 1/DE 99 și *limita de securitate standard*, exprimată prin relația:

$$\frac{DL\ 1 - DE\ 99}{DE\ 99} \cdot 100$$

(DE 50 sau doza eficientă medie și DE 99 sau doza eficientă maximă reprezentată dozele care provoacă efectul farmacologic dorit la 50%, respectiv la 99% dintre animale). Pentru fenobarbital, de exemplu, indicele terapeutic (determinat la șoareci folosind efectul hipnotic și efectul letal prin oprirea respirației) este de 2,6, factorul de securitate cert este de 1,35, iar limita de securitate standard este de 34%; ultima cifră semnifică faptul că doza eficientă maximă trebuie crescută cu 34% pentru ca să devină doză letală minimă. Implicațiile clinice sînt mai mari pentru indicii care implică doza eficientă maximă și doza letală minimă, deoarece aceștia țin seama de reactivitatea individuală, foarte importantă atunci cînd medicamentele se folosesc la om.

### 3.3.2. INTOXICAȚIILE ACUTE LA OM

Datele de toxicologie obținute la animale pot fi transpuse numai cu aproximație la om, datorită deosebirilor mari între specii, privind atît comportarea farmacocinetică (mai ales metabolizarea), cît și reactivitatea farmacodinamică. În general, efectele toxice la om apar la doze de circa 10 ori mai mari decît cele stabilite experimental, atunci cînd calculul se face ținînd seama de greutatea corporală, dar sensibilitatea omului și a animalelor de laborator este aproximativ egală, cînd raportarea se face la suprafața corporală.

Pe lîngă factorii care țin de medicamentul propriu-zis, în condiții clinice pot interveni factori multipli, favorizanți pentru reacțiile toxice: biodisponibilitatea deosebită a diferitelor forme farmaceutice, perimarea preparatului, toxicitatea unor auxiliari din forma farmaceutică, interacțiunea cu alte medicamente, acumularea de cantități toxice prin insuficiența epurării, susceptibilitatea individuală crescută prin boală sau de natură genetică (idiosincrazie).

Intoxicațiile acute medicamentoase ocupă un loc important în patologia umană. Conform unei statistici aparținînd Spitalului de urgență din București, medicamentele se situează pe primul loc al cauzelor de intoxicație acută (cu un procent de 55,4). Frecvența este mai mare la femei și la tineri (17—20 ani). Principalele substanțe folosite (în ordine descrescîndă) sînt: asociațiile medicamentoase (35%), tranchilizantele benzodiazepinice (17,2%), neurolepticele fenotiazinice (12,3%), barbituricele (8%). Mortalitatea, relativ mare (mai ales la persoanele în vîrstă), este în scădere datorită dezvoltării terapiei intensive și a ajutorului de



urgență. În privința intoxicațiilor acute letale, o statistică a Institutului medico-legal (pe perioada ultimilor 15 ani) arată că medicamentele ocupă un loc relativ modest (sînt responsabile de 12% din cazuri). Asociațiile medicamentoase, cuprinzînd mai ales psihotrope (27%), barbituricele (26%), tranchilizantele benzodiazepinice și neurolepticele fenotiazinice sînt principalele grupe de substanțe incriminate.

*Tratamentul* presupune *măsuri nespecifice*, care urmăresc pe de o parte micșorarea cantității de toxic în organism, pe de alta susținerea funcțiilor vitale. În unele cazuri este posibilă folosirea de *antidoturi specifice*.

Cînd toxicul a fost ingerat, se recomandă provocarea vomei prin stimularea mecanică a faringelui posterior, prin administrarea orală a unei mici cantități de pulbere de muștar în apă sau de pulbere de ipeca (voma este contraindicată în intoxicațiile cu substanțe caustice, cu excitante centrale și la comatoși). Mai avantajoase sînt spălăturile gastrice, justificate pînă la cel mult 7 ore de la ingestia toxicului (sînt contraindicate în intoxicațiile cu substanțe caustice și excitante centrale). Uneori sînt utile purgativele — sulfat de sodiu sau sulfat de magneziu. Dacă pielea a fost expusă la toxic, se fac spălături cu apă și se îndepărtează îmbrăcămîntea contaminată. În cazul afectării ochiului se face imediat irigație cu apă, timp de 5 minute. Pentru creșterea eliminării urinare se administrează manitol (un diuretic osmotic); în cazul substanțelor cu moleculă acidă — fenobarbital, salicilați — eliminarea poate fi crescută prin alcalinizarea urinei, folosind bicarbonat de sodiu, lactat de sodiu sau acetazolamidă; eliminarea substanțelor bazice — de exemplu amfetamină sau imipramină — este favorizată prin acidifierea urinei, folosind clorură de amoniu, acid ascorbic sau arginină clorhidrică. Intoxicațiile masive, mai ales în condiții de insuficiență renală, impun utilizarea unor metode de epurare extrarenală. Această modalitate este valabilă pentru toxicele care dializează cu ușurință din plasmă și care elimină obișnuit predominant renal. Se poate face dializă peritoneală, mai rar hemodializă și, în cazuri speciale, exsanguinotransfuzie (mai ales la copii, în prezența hemolizei marcate sau în icterul toxic grav).

Susținerea funcțiilor vitale este deosebit de importantă, mai cu seamă menținerea respirației și circulației, care presupune, de regulă, o îngrijire intensivă, într-un serviciu de reanimare, cu monitorizarea unor parametri ai funcției respiratorii, ai circulației și a unor reflexe semnificative.

Antidoturile specifice, eficace în anumite intoxicații, pot acționa prin *antagonism funcțional și farmacologic* sau prin *antagonism chimic*. Exemple de antidoturi funcționale sînt cafeina în intoxicația alcoolică sau diazepamul în intoxicația cu substanțe convulsivante. Alte antidoturi își datoresc efectul antagonismului farmacologic competitiv (direct sau indirect) cu moleculele de toxic, pentru receptorii specifici — de exemplu, antagonismul reciproc între atropină și pilocarpină sau restabilirea funcției musculaturii striate prin neostigmină în intoxicația cu curarizante antidepolarizante (tubocurarină, galamină, pancuroniu). Exemple de antagonism chimic sînt agenții chelatori — dimercaprolul în intoxicația cu mercur sau arsenic, sodiu calciu edetatul în intoxicația cu plumb, formează chelați netoxici, care se elimină. O metodă biologică de perspectivă constă în folosirea de anticorpi specifici pentru tratamentul diferi-

TABELUL XVIII

## PRINCIPALELE ANTIDOTURI ȘI MODUL LOR DE FOLOSIRE

| Substanța toxică                   | Antidotul   | Modul de administrare  |
|------------------------------------|---|--|
| Barbiturice, anestezice generale   | bemegridă (ahypnon), fiole a 50 mg                          | intravenos lent, inițial 50 mg, apoi câte 25 mg la fiecare minut, după nevoie, pînă la doza totală de 200 mg (sau mai mult, în comă) |
|                                    | pimaclonă (karion), fiole a 15 și 50 mg                     | intramuscular sau intravenos 50—100 mg, eventual repetînd, cu grijă, la interval de 15—30 minute                                     |
| Toxice convulsivante               | fenobarbital, fiole a 200 mg                                | intramuscular, 50—200 mg   |
|                                    | diazepam, fiole a 10 mg                                     | intramuscular sau intravenos (lent sau în perfuzie, sub control medical), 2—20 mg  |
| Opiacee, codeină                   | nalorfină, fiole a 5 mg                                     | intravenos, 5—10 mg, repetat la nevoie la 10—15 minute, pînă la cel mult 40 mg   |
|                                    | naloxonă, fiole a 1 mg                                      | intravenos lent, 1 mg, se repetă la 10 minute, după nevoie   |
| Izoniazidă (convulsii)             | piridoxină (vitamina B <sub>6</sub> ), fiole a 50 și 250 mg | intramuscular sau intravenos, 500 mg, se repetă  |
| Atropină și alte parasimpatolitice | clorhidrat de pilocarpină, fiole a 1 mg                     | subcutanat, 5—10 mg  |
| Insulină și alte hipoglicemizante  | glucoză 10%   | perfuzie intravenoasă  |
|                                    | glucagon, fiole a 1 mg                                      | intramuscular sau intravenos, 0,5—1 mg, se poate repeta de 1—2 ori   |
| Heparină                           | protamină 1 000, fiole a 5 ml                               | intravenos lent, 1 ml neutralizează 1 000 u. heparină  |
| Anticoagulante orale               | fitomenadionă, fiole a 10 mg                                | intravenos lent, 10—40 mg/zi   |
| Fluoruri, oxalați                  | gluconat de calciu, fiole a 0,5 g și 1 g                    | intravenos 0,5 g sau 1 g   |



TABELUL XVIII (continuare)

| Substanța toxică           | Antidotul                                   | Modul de administrare   |
|----------------------------|---|---|
| Toxice organofosforice     | atropină, fiole a 1 mg                      | intravenos sau intramuscular, 2—5 mg, repetat la 5—10 minute  |
|                            | obidoximă (toxogonin), fiole a 250 mg       | intravenos o fiolă, se poate repeta la 1—2 ore (se asociază cu atropina)  |
| Toxice methemoglobinizante | albastru de metilen sol. 10%                | intravenos lent, 5—25 ml  |
| Cianuri                    | cobalt edetat (kelocyanor), fiole a 300 mg  | intravenos 300 mg, se poate repeta de 1—2 ori, după nevoie  |
|                            | nitrit de sodiu sol. 30%                    | intravenos, 10 ml (cîte 2 ml/minut)   |
|                            | tiosulfat de sodiu, fiole a 2 g (în 10 ml)  | intravenos lent, 10—14 g (cîte 0,5—1 g/minut)   |
| Plumb                      | sodiu calciu edetat (edetamin), fiole a 1 g | perfuzii intravenoase lente, soluție 0,3—0,5/1 000, cîte 30—50 mg/kg și zi  |
| Mercur, arsenic            | dimercaprol (BAL), fiole a 200 mg           | intramuscular, 3 mg/kg, se repetă   |
| Fier                       | deferoxamină (desferol), flac. a 500 mg     | oral, 5—10 g, intramuscular, 1—2 g (sol. 10%) la 3—12 ore, la nevoie în perfuzie intravenoasă lentă 1 g (fără a depăși 15 mg/kg și oră) |

telor intoxicații — de exemplu, preparate cu anticorpi antidigoxină în intoxicația cu digoxină (metoda este încă în stadiul investigațional și prezintă dificultăți încă nerezolvate).

### 3.4. DEPENDENȚA

Dependența este o stare de intoxicație cronică, caracterizată prin necesitatea constrângătoare de folosire a unor toxice sau medicamente. Cele 4 trăsături, care definesc dependența sub forma ei completă, sînt:

— dependența psihică, adică necesitatea de ordin psihologic de a folosi un anumit toxic sau medicament;

— toleranța, adică diminuarea progresivă a efectului la repetarea administrării, respectiv necesitatea creșterii dozei pentru a obține efectul scontat;

— dependența fizică, adică necesitatea de a continua folosirea toxicului sau medicamentului pentru a evita tulburările uneori grave, care apar la întreruperea administrării — sindromul de abstenență;

— psihotoxicitatea.

Substanțele capabile să provoace dependență au acțiuni psihofarmacologice — euforizantă, liniștitoare, stimulantă psihomotorie, halucino-genă. Principalele medicamente sau toxice cu potențial de dependență sînt: morfina, heroina și alți opioizi, amfetaminele, cocaina, alcoolul, barbituricele și alte hipnotice, tranchilizantele, lisergida (LSD), canabinoidii și, în măsură mai mică, nicotina (respectiv tutunul) și cafeina (respectiv cafeaua).

*Dependența psihică* este determinată de interacțiunea unui complex de factori de ordin farmacologic, psihologic și social. Efectul plăcut, direct sau indirect (consecutiv calmării unor simptome neplăcute ca anxietatea, durerea), îndeamnă la repetarea administrării, ducînd, în cele din urmă, prin întărirea repetată a condiționării, la învățarea comportamentului ce caracterizează dependența. La aceasta poate contribui și o reactivitate individuală particulară, care determină un răspuns mai intens la efectul favorabil (sau aparent favorabil) al medicamentului și creează o impresie pregnantă de satisfacție, crescînd efectul de reîntărire. În anumite situații, factorii sociali pot fi foarte importanți. Pentru unele toxice, ale căror acțiuni pot avea inițial un caracter predominant disforic, este necesară învățarea stării plăcute a efectului psihic, făcînd abstracție de reacțiile neplăcute; un exemplu este tutunul, care dezvoltă dependență, deși provoacă inițial fenomene neplăcute. La aceasta pot contribui influențe de grup sau acceptarea socială a drogului respectiv. Înapoierea culturală și concepțiile filozofice greșite, tendința de evadare dintr-un sistem social nedrept, necinstea și profiturile extreme ale traficantilor de droguri, reclama exagerată în domeniul medicamentului reprezintă cîteva din elementele de ordin social care explică extinderea considerabilă a abuzului de medicamente și a dependenței în multe țări capitaliste.

Tendința la dependența psihică este foarte mare pentru morfină și analogi, alcool, barbiturice, tranchilizante, cocaină, amfetamină și relativ slabă pentru lisergidă, marijuana și alte halucinogene, cafeină, nicotină.

Administrarea repetată a unor medicamente sau toxice psihotrope dezvoltă *toleranță* și *dependență fizică*, fenomene care obișnuit evoluează paralel (toleranța poate apărea însă și în afara dependenței). Procesul este favorizat de prezența continuă a unor concentrații mari de substanță activă la nivelul țesuturilor. Experimente pe animale și cercetări la om au arătat că toleranța și dependența fizică încep să se dezvolte de la primele doze și se măresc progresiv în decurs de zile, săptămîni sau luni, în funcție de cantitatea de medicament și de frecvența administrării. Fenomenul prezintă specificitate de grupă chimică, dar mai ales farmacodinamică. Toleranța și dependența fizică sînt încrucișate pentru



morfină, heroină, petidină, metadonă și alte analgezice de tip morfinic, care la dependenți pot fi înlocuite una cu alta; alcoolul, barbituricele și alte hipnotice, tranchilizantele dezvoltă de asemenea toleranță și dependență încrucișate, dar numai în parte.

Toleranța apare mai ales pentru efectele nervos-centrale cu caracter subiectiv, mai puțin pentru efectele periferice. În cazul morfinei și celorlalte opioide toleranța cuprinde efectele sedativ, euforizant și analgezic, ca și alte efecte deprimante centrale; se produce de asemenea o creștere marcată a dozei letale. Pentru dozele obișnuite de alcool, barbiturice și alte hipnotice se dezvoltă toleranța la efectul sedativ și hipnotic, dar nu la deprimarea respiratorie, doza letală fiind puțin sau nefiind crescută. După oprirea administrării substanței care a provocat toleranța, sensibilitatea normală revine în câteva zile.

Toleranța poate avea o explicație farmacocinetică. Astfel, administrarea repetată de alcool, barbiturice și alte hipnotice face ca aceeași doză să realizeze, progresiv, concentrații sanguine mai mici, datorită stimulării procesului de metabolizare a medicamentului respectiv. De regulă însă, toleranța este în principal de natură farmacodinamică — se produce o scădere a reactivității neuronilor interesați în acțiune, ca urmare a intervenției unor mecanisme adaptative, de sens contrar intervenției medicamentoase. În consecință, aceleași concentrații de medicament produc progresiv răspunsuri mai slabe.

Bolnavul, care a primit de repetate ori morfină, alcool sau alte substanțe capabile să dezvolte dependență, începe la un moment dat să ia toxicul nu din cauza dependenței psihice (deoarece, datorită toleranței, efectele centrale urmărite nu se mai produc), ci pentru a evita *sindromul de abținere*, care evidențiază dependența fizică. Oprirea administrării este urmată, de obicei după câteva ore, de manifestări clinice zgomotoase, care pot îmbrăca aspecte periculoase. Sindromul de abținere este caracteristic pentru fiecare grupă de medicamente sau toxice cu potențial de dependență; el este deosebit, de exemplu, pentru morfină sau alte opioide sau pentru alcool, barbiturice și tranchilizante. Majoritatea simptomelor corespund unor efecte inverse decât cele provocate de substanța responsabilă de dependență — de exemplu, convulsii în cazul sindromului de abținere de tip alcool-barbiturice (substanțe care ridică pragul la convulsii) sau sedare și hiperfagie în cazul sindromului de abținere la amfetamină, substanță stimulantă psihomotorie și anorexigenă. Sindromul de abținere este mai grav pentru medicamentele sau toxicele cu acțiune intensă și de durată relativ scurtă — în cazul morfinei și heroinei, de exemplu, sindromul de abținere este acut și grav, pe când în cazul metadonei, analog al morfinei cu acțiune mai slabă și mai durabilă, acest sindrom este comparativ benign (metadona poate fi folosită în cursul dezintoxicării morfinomanilor). La persoanele dependente la morfină și analogi, nalorfina și naloxona — antagoniști competitivi ai morfinei — declanșează în mod caracteristic fenomene brutale și grave de abținere, deoarece deplasează repede morfina de pe receptorii celulari specifici.

Mecanismul dependenței fizice este probabil asemănător cu cel al toleranței. Se presupune că intervin fenomene biochimice sau fiziologice



compensatorii față de acțiunea medicamentului, care se dezvoltă adaptativ în timpul folosirii acestuia. Sindromul de abstenență s-ar datora acestor fenomene, care — în absența medicamentului sau toxicului — își pierde caracterul compensator dînd naștere, prin exces, simptomelor caracteristice. Printre mecanismele presupuse sînt: intrarea în funcție a unor sisteme fiziologice compensatorii în creier, sensibilizarea prin dener-vare chimică a unor structuri vegetative periferice, modificarea echilibrului fiziologic al unor mediatorii chimici sau modulatorii ai transmisiei sinaptice (serotonină, catecolamină, endorfine), modificarea funcției anumitor sisteme enzimactice prin interferarea unor mecanisme chimice de control retroaferent.

Dintre substanțele cu efect psihotrop au potențial de toleranță și dependență fizică mare morfina și analogii, barbituricele și alcoolul, au potențial mediu amfetaminele și lisergida, iar potențial slab cocaina și nicotina; cafeina provoacă oarecare toleranță, dar nu dependență fizică.

*Psihotoxicitatea*, cea de-a patra caracteristică a dependenței, se manifestă prin tulburări de comportament, uneori cu aspect psihotic, care apar în cazul folosirii îndelungate de doze mari a substanțelor care dezvoltă dependența. Barbituricele, alcoolul, cocaina, amfetaminele, lisergida au în mod pregnant această caracteristică.

Tratamentul dependenței este foarte dificil, datorită întrepătrunderii celor 3 factori etiopatogenici — medicament psihotrop, teren psihic și condiții sociale favorizante — ca și datorită caracterului constringător, la început de ordin psihic, apoi exprimînd dependența fizică. În plus intervin și elemente de condiționare a efectului plăcut și a sindromului de abstenență (*self-condiționare*), greu de combătut. Sînt necesare, în primul rînd, măsuri profilactice: acțiuni educative, indicarea și folosirea judicioasă a medicamentelor cu potențial de dependență, existența unor reglementări care să prevină abuzul de medicamente și toxice din această grupă. Tratamentul curativ se face în condiții de spitalizare, sub supraveghere medicală atentă, asociînd medicația adecvată și psihoterapia. Pot fi utile medicamente sedative, stimulante sau antidepresive, care contribuie la înlăturarea unor simptome ce motivează folosirea toxicului, substituenți mai puțin toxici, care atenuează sindromul de abstenență (de exemplu metadona pentru morfina), medicamente care împiedică efectele plăcute, de întărire a comportamentului de dependență (de exemplu naloxona sau alți antagoniști ai morfinei, după terminarea curei de de-intoxicare la morfinomani), medicamente care fac neplăcută folosirea unor toxice (de exemplu, terapia de aversiune cu disulfiram la alcoolici).

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

ACALOVSKI MONICA — Anemii hemolitice induse medicamentos, *Med. int. (Buc.)*, 1979, 3, 217; ACKROID J. F. — Immunological mechanism in drug hypersensitivity, în „Clinical aspects of immunology” (sub red. Gell L.P.G.H., Coombs R.R.A., Lachman P. J.), ed. a II-a, Ed. Blackwell, Oxford, 1975, p. 877; BELIS V. — Reacții adverse medicamentoase și responsabilitatea medicului, *Viața med.*, 1975, 22, 7; BOTTIGER L. E., WESTERHOLM B. — Drug induced blood dyscrasias in Sweden, *Brit. Med. J.*, 1973, 2, 339; BUCHANAN D. — Troubles neurologiques liés à des drogues, *Geriatrics*, 1978, 33, 9; reproduc în *Ars Medici*, 1969, 34, 3, 206; BUCHA-



NAN D. — Désordres neurologiques iatrogènes, *Geriatrics*, 1978, 33, 59, reproduc în *Ars Medici*, 1979, 34, 1, 27; CIOGOLEA GH. — La pathologie du médicament, *Arch. Un. Méd. Balk.*, 1971, 9, 3, 306; COTRAU M. — Toxicologie, principii generale, Ed. Junimea, Iași, 1978; DOBRESU D. — Reacții adverse la medicamente și farmacovigilență, *Practica farm.*, 1972, 1, 3; DEGLIN J. M., DEGLIN S. M., CHUNG E. K. — Revue des troubles cardio-vasculaires provoqués par les médicaments, *Drugs*, 1977, 14, 1129, reproduc în *Ars Medici*, 1978, 33, 24, 2047; DOLLERY C. T. — Hypertension induite par drogues, *Prescr. J.*, 1977, 17, 6, 126, reproduc în *Ars Medici*, 1978, 33, 7, 599; DOLL J., KLASSEN C. D., AMDUR M. O. (sub red.) — Casarett and Doll's toxicology, ed. a II-a, Ed. Macmillan, New York, 1980; DUMITRAȘCU D., GRIGORESCU M. — Malabsorbția de origine medicamentoasă, *Med. int. (Buc.)*, 1977, 29, 1, 11; DUMITRIU C. GH., MAXIMILIAN U. V. — Considérations sur la pathologie medicamentouse, *Arch. Un. Méd. Balk.*, 1970, 8, 4, 447; DUMITRIU C. GH., SCHÄCHTER A., MOGOȘ G. — Intoxicațiile acute, Ed. medicală, București, 1970; DUMITRIU R. — Automedicația, *Practica Farm.*, 1972, 3, 191; DUPONT R. J., GOLDSTEIN A., O'DONNELL J. (sub red.) — Handbook on drug abuse, National institute on drug abuse, U.S. Government Printing Office, Washington, 1979; \* \* \* — Farmacovigilență, problemă de actualitate în medicină, *Viața med.*, 1974, 21, 1, 1; FESZT GH. — Probleme actuale de farmacovigilență, *Rev. Med. (Tg. Mureș)*, 1974, 20, 1, 68; GYSLING E., HEISLER S. — A practical classification on untowards drug effects, *Canad. Med. Ass. J.*, 1975, 113, 32; FOURNIER E. — Intoxication aiguë par les médicaments, în „Pharmacologie clinique“ (sub red. Giroud P. J., Mathé G., Meyniel G.), Exp. Sci. Franç., Paris, 1978, p. 236—284; GAVEND M. — Tolérance et dépendance, în „Pharmacologie clinique“ (sub red. Giroud J. P., Mathé G., Mayniel G.), Exp. Sci. Franç., Paris, 1978, p. 182—197; GLOOR B. — L'oeil et la toxicologie des médicaments nouveaux, *Ther. Umschau*, 1969, 26, 358; GOLDSTEIN A., ARNOW L., KALMAN S. M. — Principles of drug action, ed. a II-a, Ed. Wiley, New York, 1974, p. 357—436; HYBELS R. L. — Drug toxicity of the inner ear, *Med. Clin. N. Amer.* 1979, 263, 2, 309; IONESCU STOIAN P. — Considérations sur la pathologie du médicament, *Arch. Un. Méd. Balk.*, 1971, 9, 3, 315; IONESCU STOIAN P. — Reacții adverse la medicamente și farmacovigilență, *Farmacia (Buc.)*, 1973, 7, 385; LA DU B. N. — Genetic factors modifying drug metabolism and drug response, în LA DU B. N., MANDEL H. G., WAY E. L. — Fundamentals of drug metabolism and drug disposition, Ed. Williams-Wilkins, Baltimore, 1971, p. 308—325; LECHAT P., HEUSGHEM C., LAGIER G. — Incidents et accidents d'origine medicamentouse, în „Pharmacologie clinique“ (sub red. Giroud J. P., Mathé G., Meyniel G.), Exp. Sci. Franç., Paris, 1978, p. 217—241; LIPPMANN M. — Pulmonary reactions to drugs, *Med. Clin. N. Amer.*, 1977, 61, 6, 1353; MARCU C. — Reacții adverse la medicamente, *Viața med.*, 1975, 22, 4; MARTIN W. R. (sub red.) — Drug addiction, *Handbuch der experimentellen Pharmakologie*, 45, Ed. Springer, Berlin, 1977; McQUEEN E. Q. — Pharmacological basis of adverse drug reactions, în „Drug treatment“ (sub red. Avery S. C.), Ed. Churchill Livingstone, Londra, 1978, p. 161; MERY J. P., BOLLAERT J. — Néphropathies médicamenteuses, *Concours méd.*, 1973, 95, 7087; MULE S. J., BRILL H. — Chemical and biological aspects of drug dependence, C.R.C. Press, Cleveland, 1973; O'BRIEN C. P. — Experimental analyses of conditioning factors in human narcotic addiction, *Pharmacol. Rev.*, 1975, 27, 533; OLINESCU R., NIȚA ST., PASCU N. — Biochemical mechanisms involved in the hepatotoxicity of some drugs, *Rev. Roum. Méd., Med. Int.*, 1982, 20, 1, 59; \* \* \* — O.M.S. Série de rapports techniques no. 577: Évaluation de l'aptitude des drogues à engendrer la dépendance et de leur potentiel d'induction de la dépendance, Genève, 1975; PANAITESCU GH., POPESCU E. A. — Patologie medicamentoasă curentă, E. medicală, București, 1974; POROT A., POROT M. — Les toxicomanies, ed. a V-a, Presses Univ. France, Paris, 1976; PĂUN R., POPESCU I. GR. (sub red.) — Bolile alergice, Ed. medicală, București, 1978; PRIȘCU R., MANOLESCU EM. — Farmacogenetica, *Produse farmaceutice*, 1972, p. 2; RINDAȘU G. E. — Iatrogenozele, Ed. medicală, București, 1981; REBEDEA D. — Medicamentele ulcerogene, *Spitalul*, 1971, 2, 117 și 3, 327; REBEDEA D., DRAGONCEA C. — Cercetări privind efectul fenilbutazonei asupra mucoasei gastrice, *Med. int. (Buc.)*, 1971, 1, 93; RESTIAN A., MACEDONSKI AL. — Automedicația, *Viața med.*, 1971, 18, 7, 327; RIMNICEANU R. — Din riscurile terapiei moderne, *Viața med.*, 1973, 20, 10, 461; RIM-

NICEANU R. — Din problemele automedicației, *Viața med.*, 1974, 21, 2, 73; SMATER A., PARKER C. W. (sub red.) — Hypersensitivity of drugs, *International Encyclopedia of Pharmacology and therapeutics*, sect. 75, vol. 1, Pergamon Press, Oxford, 1972; STAVRI N., GHERASIM P. — Implicațiile bacteriologice ale bolii iatrogene, *Rev. Med. Chir. (Iași)*, 1970, 563; STAVRI N. — Reacțiile alergice la medicamente, *Practica Farm.*, 1977, 3, 15; VOGEL F., ROHRBORN G. (sub red.) — Chemical mutagenesis in mammals and man, Ed. Springer, New York, 1970; VOICULESCU M. — Din sursele polipragmaziei, *Viața med.*, 1970, 17, 21, 962; UJUVARY E., TIMARU-VERESS I., TÖRÖK-NAGY E. — Accidentele cutaneo-mucoase cauzate de medicamente administrate pe cale generală, *Rev. Med. (Tg. Mureș)*, 1972, 18, 3, 268; ZIMMERMAN H. — Lésions hépatiques médicamenteuses, *Drugs*, 1978, 16, 1, 25, reproduș în *Ars Medici*, 1979, 34, 2, 153.



## 4. MEDICAMENTELE ȘI VÎRSTA (farmacologia dezvoltării)

Vîrsta este un factor important, care imprimă caracteristici farmacocinetice și de reactivitate, ca și particularități psihice, la care se adaugă uneori condiții de ordin familial și social, ce pot interveni în interacțiunea medicament-organism, în folosirea medicamentelor.

### 4.1. MEDICAMENTELE LA FEMEIA ÎNSĂRCINATĂ, EFECTELE MEDICAMENTELOR ASUPRA EMBRIONULUI ȘI FĂTULUI

Sarcina este o stare fiziologică care implică particularități farmacologice de mare însemnătate, evidențiate la nivelul embrionului, fătului, mamei, sau care pot afecta nașterea.

Prima condiție ca un medicament să acționeze direct asupra embrionului și fătului este *traversarea placentei*. Permeabilitatea barierei placentare crește pe măsura progresării sarcinii, grosimea stratului care separă mama de copil scăzînd de peste 10 ori la sfîrșitul sarcinii, în comparație cu perioada de început. Majoritatea medicamentelor fiind lipofile și avînd greutate moleculară relativ mică (sub 1 000), sînt capabile să pătrundă placenta prin difuziune. Concentrația în sîngele matern și în țesuturile fetale se echilibrează obișnuit în aproximativ o oră. Substanțele bazice cu pKa foarte mare și cele acide cu pKa foarte mic (care disociază mult la pH-ul fiziologic), ca și moleculele polare, sînt greu difuzibile și trec puțin sau nu trec prin placenta. Legarea în proporție mare de proteinele din sîngele mamei poate fi un alt factor limitant.

*Parametrii farmacocinetici ai unității materno-fetale* sînt puțin cunoscuți. În timpul sarcinii metabolizarea hepatică a medicamentelor de către mamă este mult redusă. În schimb unele medicamente suferă transformări în placenta (care are un echipament enzimatic important, mai ales către sfîrșitul sarcinii). De asemenea, ficatul fătului este capabil de anumite reacții metabolice, mai ales oxidări. Sînt certe, deși încă incomplet studiate, particularități la nivelul procesului de distribuție, ținînd seama de complexitatea sistemului materno-fetal și de continua sa evoluție.

Organismul mamei asigură, de regulă, toate cele necesare pentru embrion și făt. Dispozitivele de protecție sînt atît de bine organizate încît, de multe ori, dezvoltarea intrauterină nu suferă, chiar dacă mama este bolnavă. Substanțele medicamentoase pot interfera cu dezvoltarea intrauterină, determinînd reacții adverse care afectează fătul direct și evident (de exemplu tahicardie, deprimarea respirației, moarte fetală, defecte de dezvoltare vizibile la naștere) sau în mod mai subtil, producînd defecte care apar mai tîrziu în timpul vieții. De aceea administrarea medicamentelor în timpul sarcinii trebuie să reprezinte o atitudine de excepție. Prescrierea este justificată de necesitatea de a trata anumite stări patologice ale mamei — de exemplu anemie marcată, infecții, epilepsie, diabet, hipertensiune arterială, boli tromboembolice — spre beneficiul acesteia și, uneori, pentru a evita suferința embrio-fetală. Chiar în aceste cazuri se impune prudență, deoarece parte dintre medicamentele recomandate reprezintă factori de risc pentru dezvoltarea intrauterină și la nou-născut, sau favorizează accidente obstetricale.

Medicamentele administrate la femeia însărcinată pot acționa toxic asupra embrionului, fătului sau nou-născutului. Unele au *proprietăți dismorfogene*, adică sînt capabile, în anumite condiții, să provoace defecte morfologice congenitale. Termenul de *teratogen* se referă la capacitatea de producere a unor malformații anatomice majore. Alte medicamente exercită asupra fătului *acțiuni toxice asemănătoare celor produse la adult*, care dăunează vieții intrauterine, sau se manifestă ca reacții adverse la nou-născut.

*Efectul dismorfogen*, respectiv *teratogen*, caracterizează anumite medicamente, dar nu au putut fi stabilite relații între structura chimică și acest tip de toxicitate. El este condiționat de doză, de stadiul de dezvoltare al embrionului, de particularitățile genetice ale acestuia, de starea fiziologică sau patologică a mamei.

Ca orice *efect toxic*, teratogenitatea apare cînd medicamentul realizează *concentrații mari* în țesuturile țintă, respectiv la embrion. Aceasta este, în primul rînd, în funcție de doza administrată la mamă — dozele mari și administrarea repetată sînt mai periculoase. De aceea, atunci cînd este necesar un tratament medicamentos, se recomandă dozele cele mai mici eficiente și evitarea prelungirii nejustificate a tratamentului.

*Faza în care se găsește procesul de reproducere* este un alt factor important pentru dismorfogeneză. Acțiunea asupra *gameților* poate avea drept consecință mutații (cu o posibilă afectare ulterioară a fenotipului), diminuarea fertilității sau sterilitatea. Cînd *oul* începe să se segmenteze dozele toxice omoară *blastocitul*. Efectele teratogene propriu-zise apar în *perioada embrionară*, caracterizată prin morfogeneză rapidă, dependentă de mecanisme inductoare complicate, care comandă și controlează formarea celor mai multe organe. La om, această perioadă se desfășoară în primele două luni de sarcină. Fragilitatea maximă pentru diferitele organe corespunde unui anumit interval: zilele 15—25 pentru creier, 24—40 pentru ochi, 20—40 pentru inimă, 24—36 pentru membre. *Fătul* este mai puțin sensibil decît embrionul. În timpul lunii a III-a și mai tîrziu pot fi generate anomalii în diferențierea tractului genital; de asemenea în perioada fetală se pot dezvolta diferite tipuri de encefalopatie.



Reactivitatea la substanțele teratogene diferă considerabil cu specia, probabil în funcție de anumite particularități metabolice. Aceasta explică dificultățile în interpretarea rezultatelor obținute experimental și limitează transpunerea datelor de la animalele de laborator la om. Se apreciază că un medicament nou prezintă risc teratogen la om atunci când, administrat în doze apropiate de cele terapeutice, provoacă constant malformații congenitale la animale din mai multe specii. O valoare predictivă mai mare o au malformațiile produse la rozătoare, a căror reactivitate la agenții dismorfogeni este apropiată de aceea a omului.

Diferențe importante de reactivitate există și între indivizi. Se consideră că *ereditatea poligenică* este cel mai important factor care condiționează sensibilitatea embrionară la substanțele potențial teratogene. Așa se explică de ce, chiar pentru substanțele cu risc major, malformațiile nu apar constant.

Dintre *factorii fiziologici ce țin de mamă, vîrsta* foarte tînră, și mai ales anii dinaintea menopauzei, favorizează efectele teratogene ale medicamentelor. *Stările carentiale* pot avea de asemenea consecințe dăunătoare. *Bolile metabolice*, îndeosebi diabetul, stările toxice, hipertensiunea arterială, colagenozele sînt probabil factori de risc suplimentar.

Malformațiile congenitale au o frecvență probabilă de 2—5% (statistici internaționale), proporție îngrijorătoare în condițiile scăderii considerabile a mortalității infantile, care caracterizează civilizația modernă. Există agenți dismorfogeni multipli — fizici (razele X), biologici (viroze, endotoxine) și chimici (toxice industriale și agricole, medicamente).

Riscul dismorfogen al medicamentelor este probabil mic deoarece, în condițiile folosirii terapeutice, probabilitatea sumării tuturor factorilor cauzali și condiționali pentru dismorfogeneză este mult limitată. Stabilirea etiologiei malformațiilor la om, prin studii epidemiologice retrospective și prospective, prezintă dificultăți considerabile, iar valoarea predictivă a cercetărilor experimentale este relativ mică. Riscuri certe au

TABELUL XIX

CITEVA MEDICAMENTE CU RISC TERATOGEN ȘI  
MALFORMAȚIILE POSIBILE

| Medicamentul              | Efecte toxice la embrion  |
|---------------------------|---|
| Citotoxice anticanceroase | malformații diverse: azotiperită — malformații membre, sterilizare, avort; TEM — avort; ciclofosamidă — sterilizare; procarbazona — avort, malformații oculare, malformații membre; colchicină — avort; aminopterină — malformații SNC (spina bifida, anencefalie) etc. |
| Anticoagulante orale      | malformații diverse (hipoplazie nazală etc.)?   |
| Clordiazepoxid, diazepam  | malformații faciale (palatoschizis, cheiloschizis)?   |
| Fenitoină                 | malformații faciale (palatoschizis, cheiloschizis)  |
| Litiu                     | malformații diverse?  |
| Amfetamine                | malformații diverse (SNC, inimă, canale biliare)?   |
| Antidiabetice orale       | avort, polimalformații?   |
| Anticoncepționale         | malformații diverse (viscerale, cardiace, scheletice)?  |
| Glucocorticoizi           | malformații faciale (palatoschizis) și cardiovasculare?   |

fost stabilite pentru parte dintre *citotoxicele anticanceroase*, care pot produce sterilitate, avort și malformații diverse. *Steroizii androgeni și progestativele de sinteză* sînt capabile să provoace masculinizarea fătului feminin. Sînt suspectate ca teratogene, fără dovezi certe și cu probabilitate mică, anticoagulantele orale, preparatele de fier, tranchilizantele benzodiazepinice (mai ales diazepamul, injectat în doze mari), unele anti-epileptice — mai ales fenitoina (dar epilepsia netratată reprezintă probabil un risc mai mare pentru dezvoltarea intrauterină), litiul, amfetaminele, antidiabeticele orale, glucocorticoizii, anticoncepționalele.

Multe medicamente, administrate mamei, pot produce asupra fătului și nou-născutului *efecte toxice de tipul celor cunoscute la adult sau la copil* — de exemplu ototoxicitate pentru antibiotice aminoglicozidice; afectarea dentiției pentru tetraciclina; icter nuclear pentru sulfamide; deprimarea respirației pentru anestezice generale, barbiturice, opiacee, tranchilizante, neuroleptice; bradicardie pentru blocantele beta-adrenergice; gușă și hipotiroidism pentru antitirodine; hipoglicemie pentru antidiabeticele orale etc. De asemenea pot apărea *reații de tip idiosincrazic* — de exemplu hemoliză la sulfamide, nitrofurantoină, acid nalidixic, în condițiile *deficitului de glucozo-6-fosfatdehidrogenază*, ca și *reații prin sensibilizare* — de exemplu alergii la peniciline, la copii de la mame care au primit antibioticul. S-au semnalat cazuri de *dependență* la nou-născuți din mame morfinomane, sau cu alt tip de toxicomanie.

O ultimă categorie de fenomene nedorite constă în *accidentele obstetricale* care pot fi provocate de medicamente. Astfel, substanțele *stimulante uterine*, — ocitocice, parasimpatomimetice, blocante beta-adrenergice, chinină, purgative antrachinonice pot fi cauză de avort, naștere prematură sau accidente în timpul nașterii. *Inhibitoarele motilității uterine* — stimulante beta-adrenergice, diazoxid, sulfat de magneziu parenteral, aspirină, anestezice generale pot întîrzia nașterea sau opri travaliul. Morfina interferă de asemenea travaliul, inhibînd capacitatea de efort a parturientei.

#### 4.2. MEDICAMENTELE LA COPII (farmacologia clinică pediatrică)

Există deosebiri însemnate între copii și adulți, nu numai cantitativ — vîrstă, greutate și suprafață corporală, ci și calitativ privind comportarea farmacocinetică și reactivitatea diferitelor țesuturi. Însăși în cadrul copilăriei, situația evoluează permanent de la naștere pînă la adolescență, necesitînd o abordare diferențiată a farmacologiei clinice, în funcție de particularitățile de vîrstă. Anumite medicamente, administrate îndelungat, pot interfera cu procesele de creștere și dezvoltare. Probleme particulare apar în studiile de farmacologie clinică și de terapeutică la copii: dificultăți legate de consimțămîntul informat al aparținătorilor și chiar al copiilor, aspecte etice ridicate de cercetările fără finalitate terapeutică, necesitatea abordării epidemiologice a reacțiilor adverse, complianța copiilor mai redusă decît cea a adulților (în jur de 50% în condiții acute, mai puțin în condiții cronice) etc. Formele farmaceutice pentru uz pediatric pun de asemenea unele probleme — ele sînt foarte necesare pentru



TABELUL XX

**MEDICAMENTE CARE ADMINISTRATE LA MAMĂ POT FI TOXICE  
PENTRU FĂT ȘI NOU-NĂSCUT ȘI REACȚIILE ADVERSE PROVOCATE**

| Medicamentul  | Efecte toxice la făt și nou-născut   |
|---|--|
| Tetraciclina  | colorarea în galben a dinților, hipoplazia dentiției, inhibarea osificării |
| Cloramfenicol   | colaps — „sindrom cenușiu“   |
| Streptomicină, kanamicină și alte aminoglicozide, polimixină, colistină | ototoxicitate — surditate congenitală, tulburări cohleo-vestibulare        |
| Sulfamide (mai ales cu acțiune prelungită)                              | hiperbilirubinemie, icter nuclear, hemoliză (deficit G-6PD)                |
| Nitrofurantoină   | hemoliză (deficit G-6PD), anemie mēgaloblastică                            |
| Acid nalidixic  | hemoliză (deficit G-6PD)   |
| Chinină, clorochină   | retinită pigmentară, ototoxicitate, trombocitopenie                        |
| Anticoagulante orale  | hemoragii  |
| Blocante beta-adrenergice (propranolol)                                 | deprimare respiratorie, bradicardie, hipoglicemie                          |
| Rezerpină   | letargie, congestie nazală   |
| Atropină  | tahicardie   |
| Anticolinesterazice (piridostigmină)                                    | slăbiciune musculară   |
| Morfină, opioide  | deprimare respiratorie, dependență   |
| Salicilați, aspirină  | hemoragii  |
| Barbiturice   | deprimare respiratorie   |
| Clordiazepoxid, diazepam  | deprimare SNC, hipotermie, modificarea ritmului cardiac                    |
| Neuroleptice fenotiazinice  | sedare, sindrom extrapiramidal, retinopatie                                |
| Litiu   | gușă, cianoză  |
| Anestezice locale (lidocaină)   | bradicardie, deprimare SNC   |
| Ioduri, tioamide antitiroidiene   | gușă, hipotiroidism  |
| Antidiabetice orale (clorpropamidă)                                     | hipoglicemie   |
| Steroizi androgeni  | masculinizare (făt feminin)  |
| Progestative de sinteză   | masculinizare (făt feminin)  |
| Dietilstilbestrol   | carcinom de cervix (tardiv, la fete)                                       |

TABELUL XXI

## MEDICAMENTE CARE MODIFICĂ MOTILITATEA UTERINĂ

| Stimulante ale motilității uterine —<br>pot provoca avort, naștere prematură,<br>accidente obstetricale | Relaxante uterine —<br>pot întârzia nașterea sau opri travaliul |
|---|---|
| Ocitocice (ergotamină, ergometrină, ocitocină, sparteină, prostaglandine)                               | Anestezice generale   |
| Parasimpatomimetice (neostigmină, carbacolină, pilocarpină etc.)  | Morfină și opioide  |
| Blocante beta-adrenergice (propranolol etc.)  | Salicilați, aspirină  |
| Chinină, chinidină  | Stimulante beta-adrenergice (izoprenalină, salbutamol)          |
| Purgative iritante (antrachinone, aloes etc.)   | Diazoxid  |
|   | Sulfat de magneziu (parenteral)                                 |

a crește complianța și a permite dozarea cât mai riguroasă, dar trebuie evitate în cazul medicamentelor contraindicate în bună parte a copilăriei — de exemplu tetracicline sau cloramfenicol.

La nou-născut barierele epiteliale sînt incomplet formate, ceea ce explică *absorbția crescută prin mucoase și piele*. Astfel, proteinele se pot absorbi ca atare din tubul digestiv, după cum absorbția mare a unor substanțe topice — preparate cortizonice, acid boric, hexaclorofen — poate determina fenomene sistemice la vîrstele mici, uneori cu caracter toxic. *Deficiența unor sucuri digestive* explică, de exemplu, eficacitatea slabă a cloramfenicolului palmitat în primele zile ale nou-născutului (lipsa hidrolazelor pancreatice nu permite eliberarea antibioticului activ, la dispoziția procesului de absorbție), ca și absorbția slabă a vitaminelor liposolubile.

Există diferențe importante în *procesul de distribuție*, considerînd că la nou-născut, îndeosebi la prematuri, apa totală a organismului și spațiul lichidian extracelular sînt mult crescute, valorile scăzînd repede pînă la 1 an, apoi lent, către cele ale adultului, pînă la vîrsta de 12 ani. De aceea la nou-născut volumul de distribuție al substanțelor hidrosolubile — de exemplu sulfamide, peniciline — este crescut, respectiv concentrația plasmatică este scăzută. În schimb, proporția țesutului adipos este relativ mică, ceea ce reduce posibilitatea redistribuirii medicamentelor liposolubile către acest țesut; aceasta explică, de exemplu, efectul prelungit al barbituricelor anestezice la vîrstele mici. La particularitățile de distribuție contribuie cantitatea mică a proteinelor plasmatice la nou-născut (în comparație cu adultul), ca și disponibilitatea redusă a locurilor de legare a moleculelor de medicamente pe suprafața macromoleculelor proteice, ocupate în parte de metaboliți endogeni, mai ales bilirubină neconjugată. Hipoalbuminemia face ca proporția formei libere a fenitoinei în plasmă să fie dublă la nou-născut față de adult, crescînd și mai mult în prezența hiperbilirubinemiei. Unele medicamente — salicilați, sulfamide, vitamine K de sinteză — pot deplasa bilirubina de pe proteine. Uneori, din această cauză, survin accidente grave prin sumarea unor factori care favorizează hiperbilirubinemia: hemoliză, insuficiența conjugării hepatice a moleculelor de pigment biliar, prezența medicamentelor capabile să



desfacă bilirubina de pe proteinele plasmatice; creșterea mare a bilirubinemiei neconjugată la nou-născut, care are o barieră hematoencefalică deosebit de permeabilă, poate precipita icterul nuclear.

*Epurarea medicamentelor* diferă la copii, mai ales la cei mici. Capacitatea de *bioinactivare prin metabolizare hepatică* este în general scăzută, ceea ce duce la creșterea toxicității unor substanțe. S-au semnalat deficite de glucuronoconjugare și hidroxilare. Insuficiența glucuronoconjugării este pronunțată la nou-născut, mai ales la imaturi, întârziind epurarea cloramfenicolului, acidului nalidixic, salicilaților. Acumularea de cantități mari de cloramfenicol activ determină un sindrom toxic grav însoțit de colaps, cunoscut sub numele de „sindromul cenușiu”. Epurarea fenobarbitalului, amobarbitalului, diazepamului, lidocainei este diminuată la nou-născut, prin insuficiența hidroxilării acestor molecule. În anumite cazuri deficitul de metabolizare poate fi compensat prin fixarea redusă de proteinele plasmatice, care crește disponibilul de molecule libere, metabolizabile — de exemplu pentru fenitoină. Alteori intervin fenomene de inducție a enzimelor metabolizante, care intensifică biotransformarea unor medicamente. De exemplu, fenobarbitalul favorizează metabolizarea diazepamului, iar salicilații își cresc propria metabolizare.

Epurarea prin *eliminare renală* este de asemenea deficitară la nou-născut, la care funcția rinichiului (filtrare glomerulară, secreție tubulară) reprezintă aproximativ 30% din valoarea de la adult (raportat la suprafața corporală). Funcționalitatea organului crește progresiv, repede în primele luni, când ajunge aproape de valorile adultului, apoi încet pînă la adolescență. Consecutiv eliminării renale insuficiente, unele medicamente realizează niveluri sanguine mari și au un timp de înjumătățire crescut la nou-născut și în prima lună după naștere. De aceea substanțele care se epurează predominant renal trebuie dozate cu prudență la vîrstele mici. Acesta este cazul pentru mulți agenți antibacterieni, ca și pentru digoxină. Digoxina prezintă o situație particulară: între vîrsta de o lună și 2 ani timpul de înjumătățire este mai scurt decît pentru adulți (probabil prin intervenția altor factori farmacocinetici); de asemenea, în această perioadă miocardul este relativ rezistent la tonicardiac, ceea ce impune administrarea de doze proporțional mai mari decît la adult.

În afara particularităților de ordin farmacocinetic, copiii pot răspunde diferit la unele medicamente, datorită unei *reactivități deosebite a țesuturilor țintă*. Astfel, nou-născuții prezintă o sensibilitate crescută la curarizantele antidepolarizante (tubocurarină, galamină) și o sensibilitate scăzută la cele depolarizante (suxametoniu). Răspunsul copiilor la substanțele cu acțiune asupra sistemului nervos central este uneori paradoxal. În general există o susceptibilitate crescută atît la efectele stimulante cît și la cele deprimante, ceea ce impune prudență în folosirea unor medicamente de felul amfetaminelor, barbituricelor, eterului etilic, rezerpinei, codeinei. Este cunoscută sensibilitatea mare a copiilor mici la morfină, care poate provoca deprimare respiratorie marcată.

Uneori răspunsurile diferite se datoresc unor *tulburări metabolice*, dintre care pe prim plan se situează acidoza și deshidratarea. Acidoza mărește efectul și toxicitatea substanțelor acide, favorizînd captarea lor tisulară, consecutiv creșterii proporției formei neionizate a moleculei.

*Deshidratarea* favorizează de asemenea reacțiile toxice, deoarece scăzând volumul de distribuție mărește concentrația în sânge și țesuturi. Așa se explică de ce aspirina și în general salicilații au o toxicitate crescută în condiții de acidoză și deshidratare.

Alte particularități sînt legate de *căile de administrare și formele farmaceutice* de ales la copii. Astfel, la nou-născut este deseori necesară administrarea parenterală. În cazul injectării intravenoase întreaga cantitate ajunge repede în circulație, dar această cale poate fi greu abordabilă sau riscantă. Absorbția de la locul injectării intramusculare este de regulă incompletă și neregulată. Recomandarea formelor farmaceutice lichide îndulcite, pentru administrarea orală, este avantajoasă la copiii mici, asigurînd luarea cu ușurință a întregii doze de medicament. Supozitoarele rectale sînt deseori utilizate la vîrstele mici, evitînd dificultățile căii orale, dar absorbția rectală este incompletă și nesigură. Copiii trebuie păziți de autoadministrarea accidentală a medicamentelor, evitînd formele tentante — mai ales comprimatele drajeificate care imită bomboanele —, folosind ambalaje care să nu poată fi deschise de copii, păstrînd medicamentele în locuri inaccesibile acestora.

În privința diferitelor grupe terapeutice au fost semnalate probleme, îndeosebi în folosirea medicației antiastmatice la copil (tendință la abuz de medicamente), a anticonvulsivanelor (insuficienta considerare a raportului risc/beneficiu), a antibioticelor (insuficienta cunoaștere a susceptibilității diferite a copiilor la reacțiile adverse, a modificării caracteristicilor patologiei infecțioase pe măsura creșterii, a particularităților cinetice ale antibioticelor), a citostaticelor (dificultatea evaluării eficacității și inocuității), a analgeticelor antipiretice (uzul larg, incomplet controlat de medic).

În cazul sugarului este necesară prudență atunci cînd se administrează medicamente mamei, deoarece acestea pot ajunge la copil prin *laptele* supt. Substanțele cu greutate moleculară mică, cele liposolubile și neionizate, trec de obicei în cantitate mare în lapte. Moleculele alcaline — de exemplu eritromicina, antihistaminicele, diferiți alcaloizi — trec mai ușor decît cele acide. Legarea în proporție mare de proteinele plasmatice limitează excreția în lapte. Riscul pentru sugari este crescut atunci cînd raportul dintre concentrația în lapte și cea în plasmă (la mamă) este mult supraunitar și pentru medicamentele cu toxicitate intrinsecă mare. Intervin, de asemenea, doza administrată mamei, factorii care favorizează acumularea la mamă (de exemplu insuficiența renală), ca și particularitățile farmacocinetice și de reactivitate ale sugarului. Tabelul XXII prezintă cîteva medicamente care, administrate la mama ce alăptează, pot provoca reacții adverse la sugari.

#### 4.3. MEDICAMENTELE ȘI VÎRSTA ÎNAINȚATĂ (farmacologia clinică geriatrică)

Vîrsta înaintată este caracterizată printr-un consum sporit de medicamente și prin susceptibilitatea crescută la acestea, cu o frecvență mare a reacțiilor adverse.

Dintre *procesele farmacocinetice*, *epurarea* medicamentelor este considerabil modificată la vîrșnici. *Excreția renală* este *diminuată*, ca ur-



TABELUL XXII

**MEDICAMENTE CARE ADMINISTRATE LA MAMA CARE ALĂPTEAZĂ  
POT PROVOCA REACȚII ADVERSE LA SUGAR**  
(p=prudență, c.i.=contraindicație)

| Medicamentul              | Reacții adverse posibile la sugar  | Atitudine      |
|---------------------------|--|----------------|
| Cloramfenicol             | colaps, „sindrom cenușiu”, deprimare medulară  | c.i.           |
| Tetraciclina              | colorarea galbenă a dinților, disbacterioză intestinală, sindrom „pseudotumor cerebri” | p. sau c.i.    |
| Sulfamide                 | icter nuclear, hemoliză (deficit de G-6PD)   | p. sau c.i.    |
| Acid nalidixic            | anemie hemolitică  | p. sau c.i.    |
| Metronidazol              | anorexie, vomă, deprimare medulară, tulburări neurologice                              | c.i.           |
| Citotoxice anticanceroase | deprimarea hematopoiezei etc.  | alăptarea c.i. |
| Anticoagulante orale      | hemoragii  | c.i.           |
| Purgative antrachinonice  | diaree   | c.i.           |
| Furosemid                 | dezechilibru electrolitic, trombocitopenie   | p.             |
| Atropină                  | tahicardie, constipație; inhibă lactația   | c.i.           |
| Ergotamină                | ergotism, somnolență, vomă, pierdere în greutate                                       | c.i.           |
| Rezerpină                 | obstrucție nazală, dispnee   | c.i.           |
| Guanetidină               | icter nuclear  | c.i.           |
| Chinidină                 | aritmii, trombocitopenie   | c.i.           |
| Glucocorticoizi           | insuficiență suprarenală, întârzierea creșterii, icter                                 | p. sau c.i.    |
| Tiroxină                  | hipertiroidism   | c.i.           |

Tabelul XXII (continuare)

| Medicamentul                      | Reacții adverse posibile la sugar                                     | Atitudine                           |
|-----------------------------------|---|-------------------------------------|
| Antitirodine de sinteză           | gușă, hipotirodism  | c.i.                                |
| Iod, ioduri                       | gușă, hipotirodism, fenomene de iodism                                | c.i.                                |
| Barbiturice (fenobarbital)        | somnolență  | p.                                  |
| Diazepam                          | somnolență, inapetență, icter (doze mari)                             | p.                                  |
| Meproamat                         | somnolență, inapetență  | c.i.                                |
| Neuroleptice                      | somnolență, inapetență, tremor etc.                                   | p.                                  |
| Antidepresive, litii              | somnolență, agitație, inapetență, tremor etc.                         | p. sau c.i.                         |
| Bromuri                           | somnolență, bromism   | c.i.                                |
| Salicilați (acid acetilsalicilic) | tulburări respiratorii, colaps, acidoză, hemoragii, icter (doze mari) | p.                                  |
| Fenacetină, paracetamol           | methemoglobinemie   | c.i.                                |
| Morfină, opioide                  | sedare respiratorie, dependență                                       | c.i.                                |
| Curarizante                       | slăbiciune musculară, apnee   | întreruperea alăptării<br>24 de ore |
| Anestezice generale               | deprimare SNC   | întreruperea alăptării<br>24 de ore |

mare a scăderii filtrării glomerulare (*clearance*-ul creatininei, la bătrâni, scade cu circa 30%) și a secreției tubulare. La aceasta se adaugă, uneori, interferențe de ordin patologic ale funcției rinichiului — boli renale, insuficiență cardiacă, hipertensiune arterială, retenție de urină. De aici necesitatea folosirii de doze mici pentru medicamentele care sînt epurate predominant prin eliminare renală — de exemplu antibiotice aminoglicozidice, digoxină, clorpropamidă — pentru a evita acumularea de cantități toxice în organism. În cazul unor medicamente care sînt epurate predominant prin metabolizare hepatică — fenobarbital, paracetamol — se



produce o micșorare a capacității de bioinactivare, cu creșterea concentrației sanguine și prelungirea timpului de înjumătățire plasmatic. Și pentru aceste substanțe se recomandă utilizarea de doze mici.

Celelalte procese farmacocinetice sînt mai puțin modificate la bătrîni. Absorbția intestinală pare a nu fi influențată semnificativ, dar sînt necesare studii cinetice îngrijite, pentru fiecare medicament în parte, în vederea lămuririi acestei probleme. Există argumente fiziologice și fiziopatologice în favoarea modificării procesului de distribuție. Micșorarea greutății corporale, scăderea fluxului sanguin către organe importante, diminuarea apei totale, hipoproteinemia pot afecta distribuția, dar unul sau altul dintre acești factori acționează în sensuri diferite, rezultanta fiind variată și greu de prezis. În cazul *diazepamului* a fost semnalat un volum de distribuție mărit; aceasta compensează metabolizarea redusă a tranchilizantului la bătrîni, astfel încît nivelul plasmatic nu este practic modificat.

Particularitățile fiziologice și fiziopatologice ale bătrîneții pot determina *modificări de ordin farmacodinamic*, avînd uneori drept rezultat chiar răspunsuri diferite calitativ. Astfel, barbituricele (care trebuie evitate) provoacă relativ frecvent neliniște, confuzie, chiar tulburări psiho-

TABELUL XXIII

CITEVA MEDICAMENTE CU TOXICITATE CRESCUTĂ LA BĂTRÎNI  
ȘI PRINCIPALELE REACȚII ADVERSE PRODUSE

| Medicamentul                       | Reacțiile adverse   |
|------------------------------------|---|
| Digoxina                           | tulburări psihice, tulburări de vedere  |
| Tiazide diuretice                  | hiperglicemie, hiperuricemie, hipokaliemie  |
| Furosemid                          | hipotensiune, colaps, retenție acută de urină, incontinență urinară                             |
| Clorpropamidă                      | reacții hipoglicemice, confuzie, hemiplegie (mai ales în insuficiența renală)                   |
| Antihipertensive                   | hipotensiune ortostatică, sincopă, ischemie miocardică, ischemie cerebrală cu tulburări psihice |
| Fenilbutazonă                      | anemie aplastică, reacții alergice, ulcer, retenție hidrosalină (insuficiență cardiacă), icter  |
| Cortizoni                          | osteoporoză, infecții, tulburări psihice, edeme   |
| Anticoagulante                     | accidente hemoragice  |
| Barbiturice                        | stare confuzivă   |
| Neuroleptice fenotiazinice         | hipotensiune ortostatică, reacții extrapiramidale   |
| Atropină și alte parasimpatolitice | retenție acută de urină (la prostatici), constipație rebelă (chiar ileus)                       |

tice, care dovedesc o reactivitate diferită a creierului vîrstnicilor la aceste hipnotice. Sedativele și tranchilizantele, antidepresivele, rezerpina, digitalele, metildopa produc de asemenea, uneori, stări confuzive la bătrîni. Simpatoplegicele folosite ca antihipertensive sînt relativ frecvent cauză de hipotensiune ortostatică, uneori cu consecințe supărătoare, ca urmare a aterosclerozei și insuficienței mecanismelor compensatoare. Accidentele hemoragice la anticoagulante survin deseori, probabil datorită deficienței sintezei hepatice a unor factori ai coagulării la bătrîni.

Contextul *psihoso-* al vîrstii înaintate este un alt factor important pentru folosirea medicamentelor la această categorie de bolnavi. Memoria bătrînilor, mai ales cea de termen scurt, este uneori slabă, ceea ce alături de alte tulburări ale psihicului — anxietate, depresie — determinate de irigația sanguină insuficientă și de fenomenele degenerative la nivelul creierului, pot face dificilă cooperarea cu medicul și îngreuiază tratamentul.

În general, bătrîni trebuie să primească medicamente puține, bine alese și real necesare, administrate după scheme simple, în doza minimă eficace, în forme farmaceutice plăcute și simplu de administrat.

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

ANDERSON W. T. — Practical management of the elderly, 2nd, Ed. Blackwell, Oxford, 1971; ASLAN A. — Tratatamentul cu Gerovital H<sub>1</sub> în îmbătrînire, *Viața med.*, 1973, 20, 16, 729; BOREUS L. O. — Fetal pharmacology, Raven Press, New York, 1973; BURLAND W. L., LAURENCE B. M. — The therapeutic choice in paediatrics, Ed. Churchill Livingstone, Edimburgh, 1972; \* \* \* — Drug therapy in the elderly, *Gerontologia Clinica*, 16, 1; FANN W. E., MADDOX G. L. (sub red.) — Drug issues in geropsychiatry, Ed. William Wilkins, Baltimore, 1974; GREEN T. P., O'DEA R. F., MIRKIN B. L. — Determinants in drug disposition and effect in fetus, *Ann. Rev. Pharmacol. Ther.*, 1979, 19, 285; HURJUI J. — Particularități de administrare a medicamentului în raport cu modificările biologice din senescență *Rev. Med. Chir. (Iasi)*, 1977, 3, 495; JUCHAU M. R., DYER D. C. — Pharmacology of the placenta, *Ped. Clin. N. Amer.*, 1972, 19, 65; LIND T. — Prescription pendant la grossesse, *Modern Med.*, 1978, 23, 4, reproduc în *Ars Medici*, 1978, 33, 13/14, 1173; MIRKIN B. L. — Perinatal pharmacology and therapeutics, Academic Press, New York, 1976; NEUMAN M. — Grossesse et médicaments, *Ars Medici*, 1978, 33, 24, 2173; O'MALLEY K., JUDGE T. G., CROOKS J. — Geriatric clinical pharmacology, în „Drug Treatment“ (sub red. Avery G. S.), Ed. Churchill Livingstone, Edimburgh, 1978, p. 43—56; RANE A., SJOQUIST F. — Drug metabolism in the human fetus and newborn infant, *Ped. Clin. N. Amer.*, 1972, 119, 37; SINGH S., MIRKIN B. L. — Fetal clinical pharmacology, în „Drug treatment“ (sub red. Avery G. S.), Ed. Churchill Livingstone, Edimburgh, 1978, p. 57—70; SHURKEY H. C. — Clinical pharmacology in pediatrics, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1972, 13, 872; SZORADY I. — Drug content of the mother's milk, *Ther. Hungarica*, 1980, 28, 1, 5; \* \* \* — Symposium on drugs and the newborn child, în *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1973, 14, 4, partea a 2-a, 619; TUCHMANN-DUPLESSIS H. — Drug effects on the fetus, Addis Press, Sydney, 1975; TUCHMANN-DUPLESSIS H. — Embryonic clinical pharmacology, în „Drug Treatment“ (sub red. Avery G. S.), Ed. Churchill Livingstone, Edimburgh, 1978, p. 43—56; WALSON P. D., BRESSLER R. — Drugs and age, în „Drugs of choice 1976—1977“, (sub red. Modell W.), Ed. Mosby, St. Louis, 1976; W.H.O. — Drugs for infants and children, Copenhagen, 1982; WILLIAMS V., SHIRKEY H. C. — Paediatric clinical pharmacology, în „Drug Treatment“ (sub red. Avery G. S.), Ed. Churchill Livingstone, Edimburgh, 1978, p. 71—122; YAFFE S. J. — Pharmacokinetics in the fetus and newborn infant, *Rev. Canad. Biol.*, 1973, 32, 125; YAFFE S. J., YUCHAU M. R. — Perinatal pharmacology, *Ann. Rev. Pharmacol.*, 1974, 14, 219.



## 5. PARTICULARITĂȚILE FARMACOLOGICE ÎN UNELE STĂRI PATOLOGICE

Proprietățile medicamentelor sînt determinate de interacțiunea lor cu organismul. Farmacocinetica este funcție atît de proprietățile fizico-chimice ale moleculelor substanțelor medicamentoase, cît și de starea funcțională a sistemelor care intervin în distribuirea acestora în diferitele compartimente ale organismului. Tranzitul intestinal și capacitatea de absorbție a mucoasei, cantitatea și calitatea proteinelor plasmatiche, modelul de distribuire a sîngelui către țesuturi, valoarea parametrilor lichidieni, electrolitici și de echilibru acido-bazic, prezența unor metaboliți fiziologici sau patologici, funcționalitatea metabolică a ficatului și cea de eliminare a rinichiului, sînt tot atîția factori care pot influența cinetica medicamentelor în organism. Modificarea lor în cadrul diferitelor stări patologice determină modificări corespunzătoare ale mișcării medicamentelor.

Unele boli pot schimba reactivitatea țesuturilor țintă la acțiunile farmacologice, avînd drept consecință răspunsuri diferite cantitativ sau calitativ. Aceasta determină particularități de ordin farmacodinamic în anumite stări patologice.

În stadiul actual, cunoștințele privind farmacocinetica și farmacodinamia, în condițiile patologiei umane, sînt fragmentare, iar semnificația lor clinică este incomplet cunoscută. Domeniul este însă de mare importanță pentru terapeutică, în perspectiva dezvoltării viitoare.

### 5.1. PARTICULARITĂȚILE FARMACOLOGICE ÎN PATOLOGIA CARDIOVASCULARĂ

Multe dintre bolile cardiovasculare pot influența efectele medicamentelor prin modificarea cineticii lor în organism sau a reactivității structurilor efectoare.

*Insuficiența cardiacă, șocul, hipotensiunea* și în general toate afecțiunile caracterizate prin hipoperfuzie tisulară afectează, mai mult sau mai puțin, absorbția, distribuția și epurarea medicamentelor.

TABELUL XXIV

**MODIFICĂRI HEMODINAMICE ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ  
ȘI ÎN STĂRILE DE ȘOC CARE POT INFLUENȚA CINETICA UNOR  
MEDICAMENTE**

| Modificarea hemodinamică  | Consecințe farmacocinetice   | Exemple de medicamente               | Repercusiuni clinice                                     |
|---|--|--------------------------------------|--|
| Scăderea perfuziei tisulare   | scăderea Vd, creșterea concentrației sanguine  | lidocaină, procainamidă              | risc de supradozare                                      |
| Scăderea fluxului sanguin la nivelul mucoasei gastrointestinale și a țesutului subcutanat și muscular | micșorarea absorbției digestive și de la locul injectării  | lanatozidă C, digoxină, procainamidă | micșorarea biodisponibilității                           |
| Creșterea fluxului sanguin la nivelul miocardului și creierului                                       | concentrații crescute în miocard și creier   | lidocaină, procainamidă, digoxină    | risc crescut de reacții toxice miocardice și neurologice |
| Scăderea fluxului sanguin în ficat, stază, scăderea capacității de metabolizare hepatică              | scăderea clearance-ului hepatic, scăderea epurării prin metabolizare la nivelul ficatului, creșterea concentrației sanguine, creșterea $t_{1/2}$ plasmatic | lidocaină, propranolol               | risc de acumulare cu fenomene toxice                     |
| Scăderea fluxului sanguin renal, scăderea diurezei  | micșorarea eliminării renale (prin filtrare glomerulară), creșterea concentrației sanguine, creșterea $t_{1/2}$ plasmatic                                  | procainamidă, digoxină               | risc de acumulare cu fenomene toxice                     |

Scăderea fluxului sanguin la nivelul intestinului, edemul de stază al mucoasei gastrointestinale, însoțit uneori chiar de lezarea acesteia, întârzierea golirii stomacului pot diminua considerabil *absorbția digestivă*. Fenomenul nu are obișnuit implicații clinice pentru medicamentele care se absorb în proporție mare, cum este digitoxina, dar poate deveni critic pentru cele care, în mod normal, se absorb incomplet sau inegal — de exemplu lanatozida C, a cărei absorbție poate fi mult micșorată la bolnavii cu insuficiență cardiacă congestivă gravă, făcând tonicardiacul inoperant atunci când se administrează oral. Se impune atenție și în cazul digoxinei, tonicardiac care, sub formă de comprimate, prezintă variații mari de biodisponibilitate — preparatul devenind ineficace în cazul când la deficitul legat de forma farmaceutică nereușită se adaugă un deficit de absorbție de ordin fiziopatologic. Alt exemplu este procainamida, a cărei absorbție intestinală scade considerabil la bolnavii cu infarct de



miocard în șoc, ceea ce face inadecvată calea de administrare orală, impunând injectarea, cel puțin în primele 24 de ore. La absorbția necorespunzătoare a antiaritmicii poate contribui asocierea de analgezice morfince (curent recomandate la bolnavii cu infarct), care întârzie considerabil golirea stomacului.

*Absorbția substanțelor injectate* subcutanat sau intramuscular poate fi de asemenea deficitară, atunci când fluxul sanguin în aceste teritorii este diminuat. Corectarea tulburării hemodinamice duce însă la creșterea absorbției. Fenomenul a fost descris pentru digoxină, diazepam, fenitoină. Este necesară atenție în dozarea medicamentelor administrate prin injectare subcutanată sau intramusculară la bolnavii cu insuficiență cardiacă sau în șoc.

*Hipoperfuzia tisulară* face ca o cantitate mai mică de medicament să ajungă la țesuturi, crescând concentrația sanguină și micșorând volumul aparent de distribuție (volumul teoretic în care se distribuie medicamentele în lichidele organismului).

Micșorarea debitului cardiac și a irigației tisulare duce la o stimulare simpatoadrenergică reactivă, cu redistribuirea singelui, fenomen dovedit la maimuțele cu șoc hemoragic experimental și la omul cu insuficiență cardiacă gravă.

*Distribuția preferențială a singelui către inimă și creier* determină o tendință la concentrarea substanțelor în aceste organe. În schimb fluxul sanguin scăzut în teritoriul splanhnic, în ficat, în rinichi, în teritoriile cutanat și muscular, ca și la nivelul țesutului adipos, reduce aportul de medicamente la aceste țesuturi. *Micșorarea circulației în ficat și rinichi* poate interfera procesul de epurare a unor substanțe medicamentoase.

Cinetica majorității antiaritmice, distribuția și epurarea acestora sînt mult influențate de debitul cardiac și de distribuția singelui către diferite țesuturi.

Lidocaina realizează un volum de distribuție scăzut, o concentrație sanguină crescută și concentrații relativ mari în miocard și creier, atunci când se administrează la bolnavii cu insuficiență cardiacă și în alte situații, când debitul cardiac scăzut determină micșorarea transportului către țesuturi și distribuția electivă către inimă și sistemul nervos central. Deoarece în mod normal substanța este extrasă din sînge și metabolizată în proporție mare de către ficat, diminuarea fluxului sanguin hepatic în insuficiența cardiacă sau în șoc limitează mult *clearance*-ul hepatic, ceea ce, alături de volumul de distribuție scăzut, contribuie la ridicarea nivelului sanguin al lidocainei. Hipoperfuzia și leziunile congestive fac să scadă însăși capacitatea ficatului de a metaboliza medicamentele; fenomenul a fost dovedit direct pe biopsii hepatice de la bolnavii cu insuficiență cardiacă, la care țesutul recoltat a arătat o diminuare a oxidării microzomiale. Experimental, la maimuțele cu șoc hemoragic *clearance*-ul hepatic al lidocainei este mult scăzut. La oamenii cu insuficiență cardiacă *clearance*-ul plasmatic al substanței este de 449 ml/minut, față de 703 ml/minut la martorii normali. Lidocaina, introdusă în perfuzie intravenoasă la bolnavii cu infarct de miocard și insuficiență cardiacă, realizează concentrații sanguine cu 46% mai mari decît la martori; timpul de înjumătățire mediu (faza beta) este de 10,2 ore în infarctul cu insufi-

ciată cardiacă, 4,3 ore în infarctul fără insuficiență cardiacă și 1,4 ore la martori. Un alt fenomen nedorit, de ordin farmacocinetic, constă în tendința de acumulare a unor metaboliți toxici ai medicamentului, obișnuit degradați de ficat și eliminați renal. Consecutiv sînt favorizate efecte toxice, mai ales de natură neurologică. Concentrațiile sanguine mari de lidocaină, concentrațiile crescute în miocard și creier, acumularea de metaboliți toxici contribuie la incidența sporită a reacțiilor adverse în insuficiența cardiacă (mai ales în formele grave) și la șocați. La aceste categorii de bolnavi trebuie evitată introducerea intravenoasă rapidă de doze mari, iar viteza de perfuzie trebuie controlată cu grijă.

Procainamida prezintă un volum de distribuție scăzut și concentrații crescute în sînge, miocard și creier la bolnavii cu insuficiență cardiacă. Deoarece acest antiaritmie se elimină în proporție de 50—70% sub formă nemodificată prin urină, afectarea funcției renale, secundar tulburărilor hemodinamice ale insuficienței cardiace, favorizează acumularea, contribuind la creșterea concentrației sanguine. La cardiicii cu funcție renală necorespunzătoare, timpul de înjumătățire a procainamidei se dublează. Există de asemenea posibilitatea acumulării de metaboliți toxici, de felul N-acetilprocainamidei, ca urmare a hipoperfuziei și deficitului metabolic al ficatului, ca și a eliminării renale insuficiente. Aceste particularități farmacocinetice explică riscul crescut de fenomene toxice, mai ales atunci cînd procainamida se injectează intravenos și impun folosirea de doze mici, eventual monitorizarea nivelului sanguin al medicamentului.

Propranololul, ca și lidocaina, are *clearance*-ul dependent de irigarea hepatică, fiind epurat, în mare măsură, atunci cînd trece prin ficat. Deoarece el însuși deprimă inima și micșorează fluxul sanguin hepatic, poate diminua epurarea altor medicamente cu *clearance* hepatic mare. Acest fenomen impune prudență, mai ales la bolnavii cu deficit de pompă cardiacă.

Epurarea digoxinei este dependentă, în mare măsură, de funcția rinichiului. Toate situațiile hemodinamice caracterizate prin diminuarea fluxului sanguin renal favorizează acumularea tonicardiacului, crescînd concentrația sa în sînge și în miocard. Dozarea digoxinei impune prudență în aceste condiții.

Tiopentalul, barbituric folosit pentru anestezia generală pe cale intravenoasă, își datorește durata foarte scurtă a efectului redistribuirii de la creier (unde se acumulează încă din timpul injectării) către țesutul muscular (cu masă mare) și țesutul adipos (bogat în grăsimi, pentru care anestezicul are afinitate mare), pe măsura recirculării sîngelui. În insuficiența cardiacă, datorită fluxului sanguin sărac în țesutul muscular și adipos, procesul de redistribuire este mai lent și tiopentalul tinde să se acumuleze în creier, ceea ce îi crește și îi prelungește efectul, mărind riscul deprimării toxice a respirației și circulației.

Alte particularități în folosirea medicamentelor la cardiicii sînt de ordin farmacodinamic, fiind legate de acțiunea acestora în condițiile unui miocard bolnav, a hiperfuncției reactive simpatoadrenergice, a dezechilibrului hidroelectrolitic propriu bolii tratate sau secundar însuși tratamentului. În general, cardiicii sînt mai susceptibili la deprimarea forței



*contractile a miocardului*, fac mai frecvent *aritmii*, iar probabilitatea *accidentelor ischemice miocardice* este mărită.

Digitalicele sînt puțin eficace și mai toxice, atunci cînd miocardul este mult alterat. Frecvența aritmiilor digitalice este mare la bolnavii cu infarct de miocard recent și la cei cu cardiopatii ischemice cronice; de asemenea frecvența aritmiilor este mare la bolnavii cu cord pulmonar cronic, unde se adaugă, ca factor favorizant, hipoxemia arterială sistemică. În aceste situații se cer corectate tulburări patologice de fond — ischemia miocardică, hipoxemia — iar tonicardiacele trebuie folosite cu prudență, în doze mici.

Aritmiile digitalice sînt frecvente în prezența hipokaliemiei, provocată de tratamentul diuretic excesiv și favorizată de hiperaldosteronismul secundar. Se știe că tonicardiacele deprimă ATP-aza sarcolemică, care funcționează ca pompă de potasiu și sărăcesc miocardul în acest cation, ceea ce explică creșterea excitabilității inimii și apariția aritmiilor ectopice. Hipokaliemia accentuează această tulburare metabolică și mărește riscul de aritmii. În aceste condiții se recomandă oprirea medicației diuretice, întreruperea temporară a tratamentului tonicardiac, corectarea deficitului de potasiu (prin administrare de clorură de potasiu sau de diuretice care rețin potasiul — spironolactonă, triamteren), eventual tratament cu antiaritmice.

Toate medicamentele care favorizează automatismul ectopic, mai ales substanțele simpatomimetice — adrenalina, etilefrina, neosinefrina, efedrina, izoprenalina, amfetamina — pot declanșa aritmii grave la cardiaci. În această privință sînt deosebit de periculoase simpatomimeticele beta-adrenergice, folosite în tratamentul astmului bronșic, de exemplu izoprenalina. Cînd administrarea acestora se face prin inhalarea de aerosoli, la acțiunea cardiacă a simpatomimetice se adaugă probabil cea a hidrocarburi halogenate folosită ca gaz propellant, care sensibilizează miocardul la simpatomimetice și la catecolaminele endogene, crescînd riscul aritmiilor grave.

Simpatomimeticele stimulează inima și măresc metabolismul miocardic. Ele pot rupe echilibrul între necesitatea de oxigen și aportul acestuia, precar la bolnavii cu cardiopatie ischemică. Angina se poate agrava, uneori este declanșat infarctul acut de miocard dacă, în mod greșit, sînt folosite simpatomimetice la bolnavii cu cardiopatie ischemică.

Cafeina, alt stimulant al inimii, este mai puțin periculoasă decît aminele simpatomimetice, dar trebuie evitată în prezența aritmiilor ectopice și la bolnavii anginoși. Alcaloidul antagonizează efectele metabolice ale dipiridamolului (persantin) și ale prenilaminei (agozol), fiind cu atît mai mult contraindicat atunci cînd aceste medicamente se folosesc la anginoși. Aceleași considerente sînt valabile pentru teofilină și aminofilină (miofilin), ca și pentru băuturile ce conțin cafeină și teofilină (cafea, ceai).

Propranololul, blocînd receptorii beta-adrenergici la nivelul inimii, o privează de controlul stimulant simpatoadrenergic. Acest efect, util în aritmii și în angina de piept, poate deveni dăunător atunci cînd funcția de pompă a inimii este la limită, stimularea simpatoadrenergică fiind indispensabilă menținerii funcționalității fiziologice a organului. Așa se explică de ce propranololul poate precipita insuficiența cardiacă sau o poate agrava. Medicamentele din această clasă trebuie folosite cu prudență la bolnavii cu insuficiență cardiacă și numai în condițiile unei digitalizări

TABELUL XXV

**MODIFICĂRI FIZIOPATOLOGICE LA CARDIACI CARE POT INFLUENȚA  
REACTIVITATEA TISULARĂ LA UNELE MEDICAMENTE**

| Modificarea fiziopatologică   | Consecințe farmacodinamice                   | Exemple de medicamente                                    | Repercusiuni clinice  |
|---|--|---|---|
| Deficit al pompei cardiace  | favorizarea acțiunii de deprimare miocardică | propranolol, chinidină, procainamidă, anestezice generale | precipitarea sau agravarea insuficienței cardiace, hipotensiune arterială |
| Miocard alterat cu hiperexcitabilitate  | favorizarea aritmiilor ectopice              | digitalice, simpatomimetice, cafeină                      | aritmiile ectopice  |
| Coronaropatie, cu echilibru precar între aportul și consumul de oxigen la nivelul miocardului | favorizarea ischemiei miocardice             | simpatomimetice, cafeină                                  | dureri anginoase, declanșarea infarctului acut de miocard                 |
| Dezechilibre electrolitice, hipokaliemie  | favorizarea aritmiilor ectopice              | digitalice  | aritmiile ectopice  |
| Stări de retenție hidrosalină   | favorizarea retenției hidrosaline            | cortizoni, carbenoxolonă, fenilbutazonă                   | edeme, agravarea insuficienței cardiace și hipertensiunii arteriale       |

corecte. Beta-blocantele cu activitate simpatomimetică intrinsecă, mai puțin deprimante pentru inimă — oxprenolol (trasicor), pindolol (visken) — sînt repute ca mai puțin riscante pentru inima deficitară, dar superioritatea lor clinică față de propranolol, în această privință, este discutabilă.

Chinidina, procainamida și în măsură mai mică lidocaina și fenitoina, pot provoca hipotensiune prin deprimarea contractilității inimii și prin vasodilatație. Deprimarea circulației este periculoasă la bolnavii cu insuficiență cardiacă și la cei în stare de șoc, mai ales dacă antiaritmicele se injectează intravenos în doze mari.

Anestezicele generale, deprimantele centrale pot provoca, în mod neașteptat, prăbușiri bruște ale presiunii arteriale, la bolnavii cu insuficiență cardiacă. Unele anestezice inhalatorii — cloroformul, tricloretilena, ciclopropanul, halotanul — favorizează automatismul ectopic și sensibilizează inima la catecolamine, putînd fi cauză de aritmii ectopice grave. Riscul este crescut prin hipoxemie și în prezența unui miocard alterat, cu excitabilitate mare.

Noradrenalina și alte simpatomimetice vasopresoare sînt ineficace în stările de șoc însoțite de acidoză marcată. Reactivitatea vasculară poate fi refăcută prin corectarea acidozei.



Preparatele cortizonice, mai ales cortizonul și hidro cortizonul, care favorizează retenția hidrosalină prin acțiuni de tip mineralcorticoid, ca și carbenoxolana (medicament antiulceros), care are de asemenea proprietăți mineralcorticoide, pot precipita insuficiența cardiacă sau edemul pulmonar la bolnavii cu funcția cardiacă la limită și agravează hipertensiunea arterială. Retenția hidrosalină este favorizată și de fenilbutazonă, cu aceleași riscuri posibile. Asemenea medicamente sînt contraindicate la cardiaci și hipertensivi; atunci cînd sînt folosite este obligatoriu tratamentul corect al afecțiunii circulatorii și o dietă hiposodată strictă.

În cazul *bolii hipertensive* principalele particularități farmacologice sînt determinate de *asocierile medicamentoase*.

Sînt cunoscute beneficiile asocierii raționale a diferite tipuri de antihipertensive. Un exemplu de primă importanță privește asociația dihidralazină (hipopresol) — propranolol — diuretic. Dihidralazina provoacă vasodilatație, acționînd direct asupra musculaturii netede a vaselor și scade consecutiv presiunea arterială. Scăderea tensională provoacă tahicardie reflexă prin stimulare simpatică, hipersecreție de renină și retenție hidrosalină reactive. Asocierea propranololului crește efectul hipotensor, împiedică tahicardia și scade activitatea reninei, iar asocierea diureticului determină un plus de scădere tensională și favorizează eliminarea sării și a apei. În acest sens efectul dorit, de micșorare a presiunii arteriale, se sumează, iar reacțiile nedorite, care tind să crească presiunea arterială, sînt antagonizate.

Un alt exemplu de asociație medicamentoasă, dar cu consecințe nedorite, este cea guanetidină-antidepresive triciclice (de felul imipraminei sau amitriptilinei), asociație nu rareori întîlnită, mai ales că unele antihipertensive pot favoriza apariția de stări depresive. Imipramina inhibă marcat efectul antihipertensiv al guanetidinei. Explicația acestui antagonism constă în acțiunea imipraminei de a împiedica captarea guanetidinei în terminațiile noradrenergice, respectiv ajungerea simpatoplegicului la locul de acțiune. Guanetidina este antagonizată și de amfetamină, care inhibă mecanismul transportor prin membrană către citoplasma terminației neuronale simpatice. Efectul hipertensiv al noradrenalinei și a altor simpatomimetice, care acționează direct pe receptorii adrenergici, este potențat de guanetidină, ca urmare a sensibilizării musculaturii vaselor prin denervarea chimică realizată de simpatoplegic. Folosirea acestor vasoconstrictoare pentru combaterea hipotensiunii excesive, produse prin supradozarea guanetidinei, impune multă prudență.

## 5.2. PARTICULARITĂȚILE FARMACOLOGICE ÎN INSUFICIENȚA RENALĂ

Insuficiența renală se caracterizează prin fenomene fiziopatologice complexe, care pot influența atît cinetica medicamentelor în organism, cît și reacția țesuturilor la acestea.

*Secreția gastrică și motilitatea intestinală* pot fi modificate în insuficiența renală avansată, dar absorbția digestivă a medicamentelor nu este în general interferată semnificativ din punct de vedere clinic. O excepție este cloxacilina, penicilină semisintetică a cărei absorbție este micșorată.

TABELUL XXVI

**MODIFICĂRI FUNCȚIONALE ÎN INSUFICIENȚA RENALĂ,  
CARE POT INFLUENȚA CINETICA MEDICAMENTELOR**

| Modificarea funcțională                                | Consecințe farmacocinetice                  | Exemple de medicamente   | Repercusiuni clinice                    |
|--|---|--|---|
| Modificarea motilității și secrețiilor digestive       | diminuarea absorbției digestive             | cloxacilină  | scăderea eficacității                   |
| Scăderea capacității de legare a proteinelor plasmatic | creșterea concentrației formei libere       | barbiturice, fenitoină   | creșterea eficacității și a toxicității |
| Diminuarea eliminării renale                           | acumulare, creșterea concentrației sanguine | antibiotice aminoglicozidice, sulfamide, digoxină, procainamidă, propranolol | risc crescut de reacții toxice          |
| Diminuarea metabolizării                               | acumulare, creșterea concentrației sanguine | PAS, izoniazidă, sulfafenazol, procaină, hormoni paratiroidieni              | risc crescut de reacții toxice          |

În insuficiența renală *capacitatea de legare a albuminei plasmatic* este scăzută. Intervin, probabil, atât modificări structurale ale macromoleculelor proteice, cât și ocuparea sediilor de legare ale acestora de către excesul de metaboliți (mai ales acizi grași), în competiție cu moleculele de medicamente.

Barbituricele, de exemplu, administrate la bolnavi cu insuficiență renală, se leagă mai puțin de proteine, creșterea proporției formei libere fiind, în parte, responsabilă de mărirea efectului farmacologic. Mai intervin, probabil, permeabilitatea crescută a barierei hematoencefalice, care ușurează accesul către sistemul nervos central, scăderea masei adipoase, care diminuează redistribuirea de la creier către țesutul grăos (importantă mai ales pentru tiopental), reducerea metabolizării barbituricelor, care crește cantitatea de substanță activă, și acidoza, care măbind proporția formei neionizate, liposolubile, a acestor medicamente slab acide, favorizează pătrunderea lor în neuroni, deci la locul de acțiune. Toate acestea cresc riscul reacțiilor toxice, măbind intensitatea de acțiune și favorizând acumularea. Barbituricele hipnotice și mai ales cele anestezice generale trebuie folosite, în aceste condiții, în doze mici și cu multă prudență.

În cazul fenitoină (o hidantoină antiepileptică) se produce de asemenea o creștere a concentrației formei libere în sânge, datorită fixării deficitare de proteinele plasmatic. În schimb, concentrația totală (formă liberă + formă legată) scade, deoarece forma liberă în echilibru cu cea legată este difuzibilă, deci disponibilă pentru metabolizare. Prin metabolizare se formează un metabolit hidroxilat, care poate contribui la deplasarea fenitoină, prin competiție, de pe albumina plasmatică, respectiv



la creșterea proporției formeii libere. Așa se explică de ce fenitoina este activă la concentrații plasmatice totale mai mici decât cele obișnuite, atunci când se administrează bolnavilor cu insuficiență renală.

Principala interferență de ordin farmacocinetic în insuficiența renală rezultă din *diminuarea eliminării renale a medicamentelor* și metaboliților acestora, ca urmare a micșorării procesului de filtrare glomerulară. Fenomenul este important clinic pentru substanțele care sînt epurate în proporție mare prin eliminare renală (filtrare glomerulară) și pentru cele cu indice terapeutic mic, făcînd necesară adaptarea dozei și a frecvenței de administrare. În schimb, insuficiența renală nu are consecințe semnificative în cazul medicamentelor epurate predominant prin metabolizare hepatică sau a celor pentru care, în lipsa eliminării renale, intervin mecanisme de epurare compensatorii — eliminarea pe alte căi, metabolizarea. De asemenea, atunci cînd indicele terapeutic este mare, acumularea — favorizată de insuficiența eliminării — nu are consecințe toxice.

Antibioticele aminoglicozidice — kanamicina, gentamicina, streptomicina — se elimină neschimbate, predominant prin filtrare glomerulară și au un indice terapeutic mic (sînt ototoxice, nefrotoxice și pot bloca transmisia neuromusculară). Timpul de înjumătățire al acestor antibiotice crește de la 2—3 ore la 30—60 de ore pentru bolnavul anuric, iar concentrațiile sanguine se ridică la valori toxice (peste 30 mcg/ml pentru kanamicină și peste 12 mcg/ml pentru gentamicină). Riscul mare de acumulare în insuficiența renală impune modificarea modului de administrare, pe măsura scăderii *clearance*-ului creatininei. Astfel, în cazul gentamicinei, doza obișnuită de 60—80 mg (1 mg/kg), se administrează la intervale de 8 ore pentru un *clearance* al creatininei mai mare de 70 ml/minut, crescînd progresiv intervalul pînă la 48 de ore (sau mai mult) pentru un *clearance* mai mic de 10 ml/minut. Pentru streptomycină doza obișnuită, de 1 g la 24 ore, se scade la 500 mg la 24—48 ore pentru un *clearance* între 70 și 10 ml/minut și la 500 mg la 72—96 ore pentru un *clearance* mai mic de 10 ml.

Penicilinele se elimină mai ales renal, dar indicii terapeutici mari face, de multe ori, să nu fie necesară reducerea dozelor. În cazul penicilinei G, dozele foarte mari — peste 20 000 000 u. — pot provoca, la uremici, fenomene de encefalopatie și anemie hemolitică. Reacțiile toxice se datoresc pe de o parte acumulării, pe de alta terenului uremic, care determină creșterea permeabilității barierei hematoencefalice și o stare de hiperexcitabilitate cerebrală. Cînd se folosesc săruri de potasiu ale antibioticului (10 000 000 u. cuprind 17,5 mEq potasiu), acumularea cationului poate produce tulburările obișnuite hiperkaliemiei, după cum dozele foarte mari de penicilină G sodică pot fi cauză de hipernatriemie. Pentru penicilinele semisintetice nu este obișnuit necesară reducerea dozelor. S-au semnalat fenomene toxice — acidoză, hipernatriemie, convulsii, hemoragii, granulocitopenie — la dozele mari de carbenicilină sodică, administrate bolnavilor uremici.

Sulfamidele antimicrobiene tind să se acumuleze în insuficiența renală. Datorită întîrzierii eliminării urinare crește concentrația formeii libere și conjugate (prin metabolizare) în plasmă și scade concentrația activă în urină, chiar în condițiile unor niveluri sanguine potențial toxice. Alte modificări farmacocinetice sînt determinate de diminuarea fixării



de proteinele plasmatică, alterarea proceselor de biotransformare și schimbarea parametrilor de distribuție (acidoza crește proporția formei neionizate, ușurând trecerea prin membrane). Pentru cotrimoxazol excreția ambelor componente — sulfametoxazol și trimetoprim — este redusă, dar raportul dintre ele în urină rămâne același. Un *clearance* al creatininei sub 15 ml/minut impune creșterea intervalului între doze — de la 2 comprimate la 12 ore la 2 comprimate la 24 de ore.

Digoxina este o glicozidă tonicardiacă care se elimină renal, nemodificată, în proporție de circa  $\frac{2}{3}$  și care are un indice terapeutic mic. În insuficiența renală gravă timpul de înjumătățire plasmatic crește de la 30—40 de ore la 80—110 ore, iar riscul reacțiilor toxice este considerabil mărit. Aceasta impune micșorarea dozelor: la un *clearance* al creatininei mai mic de 5 ml/minut sînt suficiente 0,25 mg de 3 ori/săptămână.

Procainamida se elimină prin rinichi neschimbată, în proporție de circa 50—70%, ceea ce explică tendința la acumulare în insuficiența renală. De asemenea tinde să se acumuleze un metabolit activ și toxic — N-acetilprocainamida. Antiaritmicii trebuie folosiți cu prudență și în doze mici la uremici.

Propranololul este în mare parte metabolizat în ficat, dar în insuficiența renală tind să se acumuleze metaboliți toxici. Datorită deprimării inimii și scăderii debitului cardiac, beta-blocantul scade fluxul sanguin renal. Utilizarea, în insuficiența renală severă, trebuie evitată.

În vederea unei dozări corecte a medicamentelor în insuficiența renală s-au realizat nomograme, care dau indicații asupra dozelor, în funcție de *clearance*-ul creatininei sau de nivelul sanguin al creatininei. Valoarea acestor nomograme este limitată, deoarece ele nu țin seama de alți parametri ai eliminării renale — secreția activă, reabsorbția tubulară pasivă —, nici de posibilitatea epurării compensatorii prin alte mecanisme. Există de asemenea tabele de posologie, în funcție de *clearance*-ul creatininei, pentru medicamentele care se elimină în proporție mare, neschimbate, prin rinichi și au un indice terapeutic mic; în aceste tabele sînt arătate și consecințele dializei.

Unele procese de metabolizare a medicamentelor sînt modificate la bolnavii cu insuficiență renală. Astfel, acetilarea PAS-ului, izoniazidei, sulfafurazolului este inhibată (la acetilatorii lenți), ca și hidroliza esterică a procainei, cu prelungirea consecutivă a efectului și risc de acumulare — este necesară prudență în dozare. De asemenea este inhibată degradarea metabolică a hormonului paratiroidian în țesutul renal, ceea ce duce la creșterea concentrației sanguine a acestui hormon. În cazul vitaminei D apare o insuficiență a hidroxilării sale în ficat, proces care în mod normal dă naștere unei forme mai active biologic; ca urmare, bolnavii uremici sînt relativ rezistenți la vitamină. Este probabilă și intervenția unor metaboliți toxici, care acumulați afectează metabolismul osos.

Alte particularități farmacologice în insuficiența renală sau în alte afecțiuni ale rinichiului sînt determinate de modificări ale reactivității tisulare. S-a descris o diminuare a răspunsului cardiac la atropină. Injectarea intravenoasă a 4 doze de câte 0,24 mg, la intervale de 3 minute, realizează o curbă doză-răspuns aplatizată la uremici, față de martori. Fenomenul s-ar datora alterării funcțiilor și scăderii sensibilității nodului



TABELUL XXVII

MEDICAMENTE CARE NECESITA MICȘORAREA DOZELOR SAU  
SÎNT CONTRAINDICATE ÎN INSUFICIENȚA RENALĂ

| Medicamentul                         | Clearance creatinină (ml/min) |       |        |                           |
|--------------------------------------|-------------------------------|-------|--------|---------------------------|
|                                      | normal                        | 80—50 | 50—10  | < 10                      |
|                                      | Intervale între doze (ore)    |       |        |                           |
| <i>Antibiotice și chimioterapice</i> |                               |       |        |                           |
| <i>antibacteriene</i>                |                               |       |        |                           |
| Acid nalidixic                       | 6                             | 6     | c.i.   | c.i.                      |
| Amoxicilină                          | 8                             | 8     | 8—12   | 12—16                     |
| Capreomicină                         | 12                            | 24    | 24—72  | 72—96                     |
| Carbenicilină                        | 4                             | 4     | 16—12  | 12—16                     |
| Cefalexină                           | 6                             | 6     | 6—12   | 18—24                     |
| Cefaloridină                         | 6                             | 6     | c.i.   | c.i.                      |
| Cefalotină                           | 6                             | 6     | 8      | 8—12                      |
| Cefazolină                           | 6                             | 6—12  | 12—24  | 48—72                     |
| Cicloserină                          | 12                            | 24    | c.i.   | c.i.                      |
| Clortetraciclină                     | 6                             | c.i.  | c.i.   | c.i.                      |
| Colistimetat                         | 12                            | 24    | 36—60  | 60—96                     |
| Demetilclortetraciclină              | 12                            | c.i.  | c.i.   | c.i.                      |
| Etambutol                            | 24                            | 24    | 24—36  | 48                        |
| Gentamicină                          | 8                             | 8—12  | 12—36  | 48—72                     |
| Isoniazidă                           | 8                             | 8     | 8      | 8—12                      |
|                                      |                               |       |        | (inactiva-<br>tori lenți) |
| Kanamycină                           | 8                             | 24    | 24—72  | 72—96                     |
| Metacilină                           | 12                            | c.i.  | c.i.   | c.i.                      |
| Meticiclină                          | 4                             | 4     | 4      | 8—12                      |
| Nitrofurantoină                      | 8                             | 8     | c.i.   | c.i.                      |
| Oxacilină                            | 6                             | 6     | 6      | 6—12                      |
| Oxitetraciclină                      | 6                             | c.i.  | c.i.   | c.i.                      |
| PAS                                  | 8                             | 8     | c.i.   | c.i.                      |
| Polimixină B                         | 12                            | 24    | 36—60  | c.i.                      |
| Rolitetraciclină                     | 12                            | c.i.  | c.i.   | c.i.                      |
| Streptomycină                        | 12                            | 24    | 24—72  | 72—96                     |
| Sulfafurazol                         | 6                             | 6     | 8—12   | 12—24                     |
| Sulfametoxazol                       | 12                            | 12    | 24     | c.i.                      |
| Tetraciclină                         | 6                             | c.i.  | c.i.   | c.i.                      |
| Tobramicină                          | 8                             | 8—12  | 12—36  | 48—72                     |
| Trimetoprim                          | 12                            | 12    | 24     | c.i.                      |
| Vancomicină                          | 6                             | 24—72 | 72—240 | 240                       |
| <i>Alte medicamente</i>              |                               |       |        |                           |
| Acetazolamidă                        | 6                             | 6     | 12     | c.i.                      |
| Acetohexamidă                        | 12                            | 12—24 | c.i.   | c.i.                      |
| Acid acetilsalicilic                 | 4                             | 4     | c.i.   | c.i.                      |
| Alopurinol                           | 8                             | 8     | 12     | 12—24                     |
| Amilorid                             | 12—24                         | 24    | 24     | c.i.                      |
| Azatioprină                          | 24                            | 24    | 24—36  | 24—48                     |
| Ciclofosfamidă                       | 12                            | 12    | 12—18  | c.i.                      |
| Clofibrat                            | 6                             | 6—12  | 12—18  | 24                        |
| Clorotiazidă                         | 12                            | 12    | 12     | c.i.                      |
| Clorpromazină                        | 8                             | 8     | 8—12   | 12—16                     |
| Clorpropamidă                        | 24                            | c.i.  | c.i.   | c.i.                      |
| Digoxină                             | 24                            | 24—36 | 36—48  | 48—72                     |
| Diuretice mercuriale                 | 24                            | 24    | c.i.   | c.i.                      |
| Fenformină                           | 8                             | 8     | 8      | c.i.                      |

Tabelul XXVII (continuare)

| Medicamentul      | Clearance creatinină (ml/min) |       |       |       |
|-------------------|-------------------------------|-------|-------|-------|
|                   | normal                        | 80—50 | 50—10 | 10    |
|                   | intervale între doze (ore)    |       |       |       |
| Fenilbutazonă     | 8                             | 8     | c.i.  | c.i.  |
| Fenobarbital      | 8                             | 8     | 8—12  | 12—24 |
| Flucitozină       | 6                             | 12    | 12—24 | c.i.  |
| Guanetidină       | 24                            | 24    | 24—36 | 36—48 |
| Hidroclorotiazidă | 12                            | 12    | 12    | c.i.  |
| Lanatozidă C      | 24                            | 24—36 | 36—48 | 48—72 |
| Mecamilamină      | 8                             | 8—12  | c.i.  | c.i.  |
| Meproamat         | 6                             | 6     | 9—12  | 12—18 |
| Mercaptopurină    | 24                            | 24    | 24—36 | 24—48 |
| Metadona          | 6—8                           | 8—12  | 12—16 | 16—24 |
| Metformin         | 8—12                          | 12    | c.i.  | c.i.  |
| Metildopa         | 6                             | 6     | 9—12  | 12—24 |
| Metotrexat        | 24                            | 24—36 | 36    | 48    |
| Penicilamină      | 6                             | 6     | 9—12  | 12—24 |
| Pentolinu         | 8                             | 8—12  | c.i.  | c.i.  |
| Primidonă         | 12                            | 12    | 12—18 | 18—24 |
| Procainamidă      | 3                             | 3     | 4,5—6 | c.i.  |
| Probenecid        | 12                            | 12    | c.i.  | c.i.  |
| Prometazină       | 12                            | 12    | 12—18 | 18—24 |
| Propiltiouracil   | 8                             | 8     | 12—16 | 16—24 |
| Propranolol       | 6—12                          | 6—12  | 12    | c.i.  |
| Spironolactonă    | 6                             | 6     | 6     | c.i.  |
| Strofantină       | 12—24                         | 24    | 24—36 | 36—48 |
| Sulfinpirazonă    | 6—8                           | 8     | c.i.  | c.i.  |
| Tolbutamidă       | 8                             | 8—12  | 8—12  | c.i.  |
| Triamteren        | 12                            | 12    | 12    | c.i.  |
| Trimetadionă      | 8                             | 8     | 8—12  | 12—18 |

sinuzal la parasimpatolitice. Vasopresina este mai puțin eficientă la bolnavii cu insuficiență renală cronică, urina menținându-se hipotonă după administrarea hormonului antidiuretic. În cazul insulinei s-a dovedit o diminuare a proceselor biochimice de inactivare, dar tendința de creștere a insulinemiei este compensată, chiar depășită, de scăderea reactivității tisulare la hormon, ceea ce explică apariția hiperglicemiei la unii bolnavi cu insuficiență renală cronică. Invers, pentru steroizii androgeni a fost semnalată o creștere a răspunsului eritropoietic la uremici.

Modificările reacției unor organe pot fi provocate indirect, prin *tulburările electrolitice* care caracterizează insuficiența renală. De exemplu, acestea pot influența atât eficacitatea cât și toxicitatea digitalicelor. Riscul crescut de hiperkaliemie impune evitarea spironolactonei, triamteronului și amiloridului; s-au semnalat accidente grave când se administrează aceste diuretice antialdosteronice la bolnavii cu insuficiență renală, mai ales când intervine și un aport crescut de săruri de potasiu. Suxametoniu, curarizant depolarizant, poate provoca o hiperkaliemie periculoasă; fenomenul este favorizat și de prelungirea efectului prin întârzierea inactivării metabolice a curarizantului, datorită inhibării pseudo-colinesterazei.



TABELUL XXVIII

**MODIFICĂRI FIZIOPATOLOGICE ÎN INSUFICIENȚA RENALĂ, CARE  
POT INFLUENȚA PROPRIETĂȚILE FARMACODINAMICE ȘI  
TOXICOLOGICE ALE MEDICAMENTELOR**

| Modificarea fiziopatologică                                     | Consecințe farmacologice și toxicologice  | Exemple de medicamente                             | Repercusiuni clinice                                     |
|---|---|--|--|
| Scăderea reactivității tisulare                                 | diminuarea activității farmacodinamice    | atropină, vasopresină, insulină                    | scăderea eficacității                                    |
| Creșterea reactivității tisulare                                | creșterea activității farmacodinamice     | androgeni  | răspuns eritropoietic crescut                            |
| Tulburări electrolitice   | modificarea reactivității farmacodinamice | digitalice   | modificarea eficacității;<br>risc reacții toxice crescut |
|   | tendință la retenție de $K^+$             | spironolactonă, triamteren, suxametoniu            | risc de accidente prin hipokaliemie                      |
| Leziuni renale  | creșterea toxicității renale              | antibiotice aminoglicozidice, diuretice mercuriale | accidente nefrotoxice                                    |
| Modificări tisulare extrarenale care favorizează reacții toxice | creșterea toxicității                     | antibiotice aminoglicozidice, acid etacrinic       | accidente ototoxice                                      |
|   |   | anticoagulante, antidiabetice orale                | accidente hemoragice<br>hipoglicemie, acidoză lactică    |

O situație particulară este cea a *medicamentelor toxice pentru rinichi*, care trebuie indicate cu multă prudență sau evitate, după caz, la renali. Printre acestea sînt antibioticele aminoglicozidice (nefrotoxice), diureticele mercuriale (pot provoca necroză tubulară acută), fenilbutazona (poate fi cauză de necroză corticală), metoxifluranul (poate provoca insuficiență renală acută, mai ales cînd se asociază cu cefaloridina sau tetraciclina). Diureticele tiazidice și alte diuretice, administrate în doze mari, agravează insuficiența renală, favorizînd hemoconcentrația și micșorînd filtrarea glomerulară; la aceasta se adaugă tendința la acumulare prin insuficiența eliminării renale. Tetraciclinele, cortizonii pot fi dezavantajoase datorită acțiunii lor de creștere a catabolismului proteic.

Insuficiența renală crește și *riscul toxicității sistemice pentru alte organe*. Astfel, accidentele ototoxice la antibioticele aminoglicozidice și la acidul etacrinic sînt mai frecvente la uremici, fenotiazinele neuroleptice provoacă uneori pigmentații cutanate, chiar la dozele obișnuite, efectul sedativ al opiaceelor este potențat, există un risc crescut de hipoglicemie și acidoză lactică la sulfamidele antidiabetice și la biguanidele antidiabetice, anticoagulantele pot fi cauză de accidente hemoragice, chiar la dozele mici, fenomenele de iritație gastrică și hemoragiile la acidul acetilsalicilic sînt mai frecvente în insuficiența renală.

### 5.3. PARTICULARITĂȚILE FARMACOLOGICE ÎN AFECȚIUNI ALE TRACTULUI DIGESTIV

Afecțiunile tractului digestiv pot influența cinetica medicamentelor în primul rînd prin *modificarea procesului de absorbție*. În acest sens pot interveni: viteza golirii stomacului, pH-ul conținutului gastric, viteza tranzitului intestinal, suprafața de absorbție din intestin, capacitatea metabolică a peretelui stomacului și intestinului, ca și aceea a florei intestinale, interacțiunile medicamentoase. Interferarea absorbției duce la modificarea concentrației sanguine de substanță activă și a evoluției acestei concentrații în timp, cu consecințe posibile la nivel farmacodinamic și toxicologic. Implicațiile clinice sînt însă, deseori, minore și greu previzibile, fiind funcție de proprietățile fizico-chimice ale moleculelor de medicament, de afecțiunea digestivă și starea bolnavului, de tratamentul aplicat.

*Tranzitul intestinal accelerat în enteritele acute* diminuează absorbția. Fenomenul poate fi semnificativ clinic pentru medicamentele puțin liposolubile — butilscolamină, propantelină, neostigmină etc. — care și în mod normal se absorb limitat și inegal. De asemenea, *formele enterosolubile*, de exemplu unele preparate de acid acetilsalicilic, ca și *preparatele retard* — bergofen retard, feniramin R, nitroglicerină R — nu au timpul necesar cedării substanței active la nivelul intestinului. Digoxina, care în comprimate are o biodisponibilitate limitată și inegală, se absoarbe mai puțin în condițiile unui tranzit gastrointestinal mai rapid.

*Sindroamele obstructive* la nivelul tractului digestiv sînt o altă cauză de modificare a absorbției medicamentelor. În general, în caz de obstrucție, mai ales obstrucție intestinală, administrarea pe cale orală trebuie evitată, din cauza riscului acumulării de cantități excesive de substanță activă, care — absorbită — poate genera fenomene toxice. În caz de stenoză pilorică, cancer antral și piloric, curba concentrației plasmatice în funcție de timp poate fi modificată pentru medicamentele administrate oral, efectul terapeutic fiind consecutiv întîrziat.

Un caz particular este cel al *substanțelor medicamentoase metabolizate în tubul digestiv*. Levodopa este metabolizată de către flora intestinală și în peretele stomacului și intestinului, sub influența dopa-decarboxilazei. Întîrzierea golirii stomacului și a tranzitului intestinal îi micșorează absorbția, crescînd proporția formei inactivate metabolice în tubul digestiv. Nivelul sanguin al clorpromazinei poate fi de asemenea scăzut cînd tranzitul este încetinit, deoarece neurolepticul este metabolizat și inactivat, în parte, în peretele intestinal. Sulfasalazina (salazosulfapiri-



dină), ajunsă în colon, este desfăcută sub influența florei microbiene locale în acid aminosalicilic și sulfapiridină, componente active biologic. Aceasta explică de ce sulfamida, eficientă obișnuit în boala Crohn, devine ineficientă în această afecțiune, când s-a făcut rezecție de colon. Pivampicilina eliberează ampicilină activă prin hidroliză, sub influența unor estereaze din mucoasa intestinală. În boala celiacă, unde aceste enzime sînt deficitare, antibioticul își pierde, în mare parte, eficacitatea.

*Sindroamele de malabsorbție intestinală* — enteropatia glutenică (boala celiacă), steatoreea din cadrul afecțiunilor pancreatice cronice și de alte cauze — se însoțesc și de tulburări ale absorbției unor medicamente. Fenomenul este însă capricios, fiind funcție de variabile multiple (medicament, stare clinică, tratament și dietă).

În *enteropatia glutenică* pot fi prezente anomalii care influențează absorbția: golirea accelerată a stomacului, permeabilitate crescută a peretelui intestinal, deficit al unor enzime din mucoasa intestinală. A fost semnalată o absorbție crescută pentru cefalexină, cotrimoxazol, propranolol; în cazul cotrimoxazolului sînt comunicate reacții toxice asupra eritropoezei, din cauza excesului de trimetoprim (care are proprietăți antifolice). Digoxina și tiroxina se absorb mai puțin decît obișnuit în boala celiacă. Disponibilitatea pivampicilinei este de asemenea scăzută.

În *steatoree* absorbția calciului, fierului și unor vitamine (acid folic, cianocobalamină, vitamină D, vitamină K) este deficitară. De asemenea digoxina se absoarbe în proporție scăzută.

*Enterita segmentară* sau boala Crohn prezintă anomalii care pot influența absorbția medicamentelor: tranzit încetinit, suprafață de absorbție redusă, mucoasă îngroșată, floră intestinală alterată (cu predominanța anaerobilor). În această boală absorbția lincomicinei și a cotrimoxazolului este întîrziată, concentrația sanguină maximă fiind realizată la 4 ore de la administrare (în comparație cu 2 ore pentru martor). Dintre cele 2 componente ale cotrimoxazolului, sulfametoxazolul se absoarbe în proporție mai mare decît trimetoprimul, ceea ce duce la modificarea proporției optime pentru activitatea antibacteriană. Absorbția propanololului este crescută la bolnavii cu enterită segmentară.

În *diverticuloza intestinului subțire*, datorită tranzitului rapid, ampicilina, sulfafurazolul, aspirina se absorb în măsură mai mică. Diminuarea absorbției în cazul asociațiilor estro-progestative explică ineficiența ocazională a acestora la femeile cu diverticuloză. Administrarea repetată de peniciline sau cefalosporine poate antrena producerea de beta-lactamază de către flora intestinală alterată, care inactivează antibioticele.

În anumite afecțiuni ale tractului digestiv, unele *medicamente* pot reprezenta *factori agravanți*, datorită proprietăților farmacodinamice sau toxice.

Acțiunea iritantă a acidului acetilsalicilic este dăunătoare în *ulcerul gastroduodenal*; în plus interferarea hemostazei, prin acțiunea antiagregantă plachetară a medicamentului, poate favoriza hemoragia digestivă. Indometacina, și mai ales fenilbutazona, au proprietăți ulcerigene, putînd activa boala ulceroasă sau genera complicații, cînd ulcerul este în evoluție (hemoragii, perforații). Folosirea medicației cortizonice este de asemenea foarte riscantă, cunoscută fiind acțiunea ulcerigenă a hormonilor glucocorticoizi. Cu atît mai mult este recomandabilă evitarea asocierii

cortizonilor cu antiinflamatoriile nesteroidiene agresive pentru mucoasa gastrică.

*Constipația* poate fi accentuată prin parasimpatolitice, ca și prin analgezicele intense de tip morfinic și prin codeină, care încetinesc tranzitul și favorizează spasmul regiunilor sfincteriene. La bătrînii cu deficit marcat al motilității intestinale, anticolinergicele atropinice pot chiar precipita ileusul paraltic.

*Obstrucția* la diferite niveluri ale tractului digestiv, prin spasm, leziuni cicatriceale, cancer etc. ridică de asemenea unele probleme de ordin farmacodinamic și toxicologic, privind folosirea medicamentelor. Parasimpatoliticele, de felul atropinei, butilscolaminei, propantelinei sînt contraindicate în caz de reflux esofagian, ca și în prezența spasmului sau stenozei pilorice, deoarece favorizează staza sucului gastric acid deasupra obstacolului, cu lezarea consecutivă a mucoasei. Aspirina, clorura de potasiu sub formă de comprimate și orice alte medicamente iritante trebuie evitate în sindroamele obstructive, din cauza riscului mare de ulceratii locale, provocate de acumularea substanței iritante în cantitate mare. *Formele farmaceutice retard* trebuie de asemenea evitate, deoarece există posibilitatea apariției de fenomene toxice locale sau sistemice, prin eliberarea de cantități mari de substanță activă; în plus obstrucția poate fi accentuată prin îngrămădirea matricei insolubile, folosită pentru retardare, deasupra obstacolului.

În *colita ulceroasă* sînt contraindicate medicamentele iritante, atît în administrare pe cale orală, cît și rectală. Anticoagulantele pot agrava sîngerarea. Antibioticele cu spectru larg, folosite abuziv, accentuează de multe ori diareea și agravează simptomatologia bolii.

#### 5.4. PARTICULARITĂȚILE FARMACOLOGICE ÎN AFECȚIUNILE HEPATOBILIARE

Bolile ficatului pot afecta cinetica și, indirect, acțiunile medicamentelor, printr-o serie de factori care favorizează acumularea acestora în organism:

- *scăderea fluxului sanguin hepatic*, care micșorează epurarea substanțelor cu un *clearance* hepatic mare;
- *deficitul funcțiilor parenchimotoase*, care diminuează capacitatea ficatului de a epura, prin metabolizare, unele medicamente;
- *colestaza sau obstrucția biliară*, care împiedică eliminarea pe cale biliară.

*Hipoalbuminemia*, prezentă uneori în insuficiența hepatică avansată, scade disponibilitatea proteinelor plasmatice de a lega medicamentele. *Excesul de bilirubină* din sînge poate, de asemenea, micșora capacitatea de legare a proteinelor, moleculele de pigment blocînd competitiv sediile de fixare a medicamentelor. Consecutiv crește proporția formei libere în sînge, activă biologic și disponibilă pentru procesele de epurare.

Majoritatea hepaticilor sînt mari consumatori de medicamente, iar parte din cirofici își datoresc boala consumului cronic de alcool. Atît medicamentele, cît și alcoolul, pot induce o *sinteză crescută de enzime*



*microzomiale hepatice*, metabolizante pentru medicamente, favorizînd epurarea lor de către ficat.

Semnifica ia clinică a intervenției unuia sau altuia dintre aceşti factori este greu de prevăzut, cu at t mai mult cu c t starea ficatului nu poate fi riguros apreciată prin probele biologice disponibile actualmente, iar evoluția bolilor hepatice este adesea capricioasă. De aceea nu a fost posibilă stabilirea unor principii generale de dozare a medicamentelor în bolile hepatice.  n orice caz este necesară pruden a la bolnavii cu afecțiuni hepatice grave, pentru medicamente cu indice terapeutic mic, epurate în proporție mare de către ficat.

Diminuarea circulației hepatice  i micşorarea capacităţii metabolice a organului, *la cirotici*, duce la scăderea *clearance*-ului hepatic, la prelungirea timpului de înjumătăţire plasmatic  i la creşterea concentra iei sanguine, cu tendința la acumulare, pentru o serie de medicamente: lidocaină, propranolol, morfină, petidină, pentazocină, propoxifen, nortriptilină, izoprenalină, nitrați organici, aldosteron, care au —  n mod normal — un *clearance* hepatic mare  i barbiturice, diazepam, meprobamat, fenilbutazonă, paracetamol, antipirina, fenitoină, teofilină, izoniazidă, rifampicină, cloramfenicol, carbenicilină, care sînt metabolizate în mare parte în ficat. La modificarea cineticii medicamentelor mai pot contribui malabsorb ia (prin stază  i edem al mucoasei intestinale), volumul de distribuție crescut, filtrarea glomerulară scăzută (prin tulburări hemodinamice), care complică uneori tabloul fiziopatologic al insuficienței hepatice la cirotici.

Pentru lidocaină, de exemplu, la cirotici *clearance*-ul hepatic este scăzut de la valoarea normală de 600 ml/minut la 360 ml/minut  i epurarea hepatică este mult diminuată, ceea ce creşte riscul toxicităţii neurologice, impun nd reducerea dozelor la jumătate.  n schimb, în hepatita acută virală, epurarea lidocainei nu este modificată deoarece, în acest caz, fluxul sanguin hepatic nu este scăzut.

Pentru diazepam, care este epurat în majoritate prin metabolizare hepatică, timpul de înjumătăţire este dublat at t în ciroză c t  i în hepatita acută. Semnifica ia clinică este minoră, deoarece indicele terapeutic al acestui medicament este mare. Dealtfel, variațiile individuale în metabolizarea diazepamului sînt mai mari dec t cele prezente la hepatici.

Dintre glicozidele tonicardice, metildigoxina realizează concentrații sanguine crescute la hepatici, fenomen semnificativ clinic, care impune micşorarea dozelor. Cinetica digitoxinei este mai puțin influențată, deşi  i acest tonicardiac este metabolizat în proporție mare în ficat.

Cloramfenicolul este detoxificat  i eliminat prin conjugare la nivelul ficatului. Metabolizarea deficitară în insuficiența hepatică creşte toxicitatea hematologică a antibioticului. La nou-născut, mai ales la imatur, doze obişnuite pot provoca un sindrom toxic grav — „sindromul cenuşiu” — datorit deficitului de conjugare hepatică.

Fenitoina este incomplet metabolizată la hepatici.  n plus hipoalbuminemia  i hiperbilirubinemia  i scad fixarea de proteinele plasmatiche. Consecutiv concentrația sanguină creşte şi, pentru dozele mari, toxicitatea neurologică este mărită.

Tiopentalul este incomplet metabolizat  i se fixează în proporție mică de proteinele plasmatiche. Efectul său anestezic este mult prelungit.

TABELUL XXIX

CÎTEVA MEDICAMENTE CARE POT PROVOCA REACȚII TOXICE  
LA HEPATICI ȘI MECANISMUL ACESTORA

| Medicamentul                                   | Reacții toxice  | Mecanismul   |
|--|---|--|
| Morfină, petidină, barbiturice                 | declanșarea comei hepatice la ciroții decompensați              | deprimare respiratorie, metabolism cerebral alterat, epurare hepatică deficitară   |
| Fenitoină                                      | neurotoxicitate   | epurare hepatică deficitară, hipoalbuminemie cu creșterea concentrației formei libere  |
| Lidocaină                                      | neurotoxicitate   | clearance și metabolizare hepatică scăzute   |
| Anticoagulante cumarinice                      | accidente hemoragice în caz de obstrucție biliară și la ciroții | deficit de absorbție a vitaminei K, deficit în sinteza hepatică a factorilor coagulării  |
| Diuretice kaliuretice (abuziv)                 | precipitarea comei hepatice la ciroții                          | accentuarea dezechilibrului electro-litic, hipokaliemie  |
| Suxametoniu                                    | apnee toxică (la doze mici)                                     | inactivare redusă datorită deficitului de pseudocolinesterază  |
| Sulfamide antidiabetice, guanide antidiabetice | reacții hipoglicemice, acidoză lactică                          | fond metabolic alterat   |
| Rifampicină                                    | hepatotoxicitate  | favorizarea hepatotoxicității datorită bolii hepatice, acumulare datorită împiedicării eliminării în caz de obstrucție biliară |

Prednisolonul tinde să realizeze niveluri sanguine active mai mici în insuficiența hepatică, deoarece este mai puțin hidroxilat, cu formare de prednison, formă eficace biologic. Totuși eficacitatea acestui glucocorticoid nu este obișnuit scăzută la hepatici, deoarece hipoalbuminemia — prezentă deseori — face să crească proporția formei libere active.

În afara consecințelor locale, bolile hepatice pot avea repercusiuni asupra metabolizării medicamentelor în afara ficatului. Un exemplu este suxametoniu, care datorită scăderii activității pseudocolinesterazei plasmatice este mai lent inactivat la bolnavii ciroici, durata și intensitatea efectului curarizant putînd fi crescute în mod periculos.

Icterul colestatic și obstrucția biliară pun probleme de dozare pentru unele medicamente care se elimină prin secreție biliară. Rifampicina, de exemplu, trebuie administrată în doze mai mici, deoarece se acumulează







atunci cînd eliminarea biliară este deficitară. Tetraciclina și ampicilina se elimină atît pe cale biliară cît și prin urină; aceste antibiotice tind să se acumuleze, mai ales cînd este afectată simultan eliminarea biliară și funcția renală. Dealtfel, tetraciclina trebuie evitată la hepato-renali, la care toxicitatea hepatică a antibioticului crește considerabil.

*Riscul reacțiilor toxice* este crescut pentru unele medicamente la bolnavii hepatici, în legătură cu proprietățile farmacodinamice și toxicologice ale substanțelor respective. Astfel, rifampicina și pirazinamida sînt deosebit de periculoase pentru ficat, atunci cînd se folosesc în tratamentul bolnavilor cu tuberculoză și ciroză. Morfina și alte opiacee, barbituricele și alte hipnotice sînt riscante la bolnavii în precomă sau comă hepatică, deoarece pot provoca o deprimare severă a respirației. Diureticele, utilizate abuziv la cirocii decompensați, pot precipita coma hepatică, datorită dezechilibrului electrolitic, mai ales hipokaliemiei. Antidiabeticele orale provoacă uneori, la hepatici, tulburări metabolice grave — hipoglicemie marcată pentru sulfamide, acidoză lactică pentru biguanide. Anticoagulantele orale sînt contraindicate în prezența obstrucției biliare și la hepatici, deoarece pot fi cauză de accidente hemoragice — la acțiunea antivitaminică K a cumarinelor anticoagulante se adaugă absorbția deficitară a vitaminei sau sinteza necorespunzătoare a unor factori ai coagulării de către ficat. Asociațiile estroprogestative, ca și steroizii androgeni și anabolizanți, 17 alfa-metil sau etil substituiți, nu trebuie folosiți în condiții de colestază sau antecedente de colestază, aceste preparate hormonale favorizînd ele însele colestaza.

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

BANK S., SAUNDERS S. J., MARKE I. N., NOVIS B. H., BARBEZAT C. O. — Gastrointestinal and hepatic diseases, în „Drug treatment“ (sub red. Avery S. G.), Ed. Churchill, Londra, 1978, p. 507—511 și 545—549; BENOVIĆ N. L., MEISTER W. — Pharmacodynamie de l'insuffisance cardiaque, *Clin. Pharmacocin.*, 1976, 1, 389—405, reprodus în *Ars Medici*, 1977, 32, 12, 1 083—1 092; DETTLI L. — Eliminations kinetics and dosage adjustment of drug in patients with kidney disease, *Progr. Pharmacol.*, 1977, 1, 4, 1—35; JUSKO W. J. — Adaptation de la posologie des médicaments dans les altérations physiopathologiques, *Ars Medici*, 1978, 33, 1, 59—67; LÖWENTHAL D. T. — Tissue sensitivity to drugs in disease states, *Med. Clin. N. Amer.*, 1974, 58, 5, 1 111—1 119; PARSONS R. L. — L'absorbition médicamenteuse dans les atteintes gastro-intestinales, *Clin. Pharmacocin.*, 1977, 2, 45—60, reprodus în *Ars Medici*, 1977, 32, 22, 1 907—1 917; PRESCOTT L. F. — Gastrointestinal absorptions of drugs, *Med. Clin. N. Amer.*, 1974, 58, 5, 907—916; SIMPSON F. C. — Hypertensive disease, în „Drug treatment“ (sub red. Avery S. G.), Ed. Churchill, Londra, 1978, p. 500—503; SOLMAN J. P. — Cardiovascular diseases, în „Drug treatment“ (sub red. Avery S. G.), Ed. Churchill, Londra, 1978, p. 426—429 și 473—474; WRIGHT N., ROBSON J. S. — Renal diseases, în „Drug treatment“ (sub red. Avery S. G.), Ed. Churchill, Londra, 1978, p. 594—597 și 612—617.

## 6. INTERACȚIUNILE MEDICAMENTOASE

În terapeutică este curentă asocierea mai multor medicamente, care se administrează simultan bolnavului, fie separat, fie cuprinse în aceeași formă farmaceutică.

Diferite studii arată că bolnavilor în ambulator li se recomandă de către medic, în medie 2—4 medicamente, la care se adaugă altele luate fără prescripție. Numărul substanțelor prescrise în cursul spitalizării variază cu profilul clinicilor și cu țara. Un studiu făcut în 2 clinici din București — una medicală, cealaltă chirurgicală — arată un consum mediu de 4,6 medicamente pentru un bolnav, dar în unele cazuri particulare numărul este mult mai mare; pentru alte țări cifra medie se urcă până la 8,4. Numărul prea mare de medicamente administrate simultan determină, de regulă, o creștere a frecvenței reacțiilor adverse; de asemenea grevează, în mod inutil, costul tratamentului.

Multe preparate farmaceutice asociază mai multe medicamente în proporție fixă. Asemenea produse pot fi avantajoase atunci când asociația este rațională. În plus ele ușurează cooperarea bolnavului în respectarea schemei de tratament. Uneori însă asocierile nu realizează beneficii terapeutice, cresc riscul reacțiilor adverse și nu permit ajustarea dozei.

În trecut asocierile nu aveau obișnuit consecințe, majoritatea substanțelor folosite fiind puțin sau deloc active. În medicina modernă, care dispune de un număr mare de medicamente cu potență și intensitate de acțiune înalte, asociațiile au căpătat o calitate nouă. Au fost descrise numeroase interacțiuni, unele cu consecințe pozitive, altele dăunătoare.

Interacțiunile pot apărea înaintea pătrunderii medicamentelor în organism, ca urmare a unor fenomene de ordin fizico-chimic, sau după pătrundere, ca urmare a unor interferențe de ordin farmacocinetic sau farmacodinamic.

### 6.1. INCOMPATIBILITĂȚILE

Incompatibilitățile, sau interacțiunile *in vitro*, apar înaintea pătrunderii medicamentelor în organism și se datoresc unor fenomene de ordin fizico-chimic — precipitare, complexare, hidroliză, lichefiere, efervescentă, modificarea culorii etc.





În trecut, cînd farmacistul prepara asociații medicamentoase complexe, prescrise magistral, problema incompatibilităților se punea frecvent, acestea putînd determina modificarea proprietăților terapeutice (mergînd pînă la inactivare sau la apariția de produși toxici) sau realizarea unor forme farmaceutice necorespunzătoare. Odată cu dezvoltarea industriei farmaceutice s-a lărgit considerabil sfera preparatelor industriale, incompatibilitățile fiind practic rezolvate înainte ca medicamentele să ajungă în farmacie.

TABELUL XXX

PRINCIPALELE INCOMPATIBILITĂȚI ALE SOLUȚIILOR INJECTABILE  
(după Schémas pour l'administration intra-veineuse des médicaments, *Ars Medici*, 1977, 32, 19, 1545 — modificat).

| Medicamentul             | Incompatibilități  |
|--------------------------|--|
| Acid etacrinic           | nu se amestecă cu alte medicamente**   |
| Aminofilină              | ACTH, clorură de calciu, penicilină G**, eritromicină, noradrenalină, izoprenalină, metaraminol; în seringă nu se amestecă cu nici un alt medicament |
| Ampicilină               | nu se amestecă cu alte medicamente   |
| Atropină sulfat          | bicarbonat de sodiu, noradrenalină, metaraminol  |
| Bicarbonat de sodiu      | săruri de calciu, atropină, adrenalină, izoprenalină, noradrenalină  |
| Calciu clorură, gluconat | bicarbonat de sodiu, tetraciclina, cefalotină, prometazină, sulfat de magneziu   |
| Carbenicilină            | alte antibiotice, bicarbonat de sodiu, aminofilină, noradrenalină, metaraminol, polivitamine*  |
| Cefalotină               | tetraciclina, săruri de calciu, aminofilină, heparină, glucocorticoizi   |
| Cefazolină               | aminofilină**, polivitamine**, acid ascorbic**, noradrenalină**, metaraminol**, alte antibiotice   |
| Cloramfenicol            | tetraciclina   |
| Clindamicină             | aminofilină  |
| Colistină                | alte antibiotice   |
| Corticotrofină           | aminofilină, bicarbonat de sodiu, noradrenalină, adrenalină, metaraminol   |
| Ciclofosfamidă           | nu se amestecă cu alte medicamente   |
| Diazepam                 | nu se amestecă cu alte medicamente în seringă, nu se diluează  |
| Diazoxid                 | nu se amestecă cu alte medicamente   |
| Digoxină                 | nu se amestecă cu alte medicamente   |
| Dopamină                 | bicarbonat de sodiu; nu se amestecă cu alte medicamente  |
| Doxiciclină              | aminofilină, heparină, hidrocortizon succinat, izoprenalină**, lidocaină**   |
| Fenilefrină              | nu se amestecă cu alte medicamente   |
| Fenitoină                | nu se amestecă cu alte medicamente   |
| Fier injectabil          | acid ascorbic  |
| Fitomenadionă            | nu se amestecă cu alte medicamente   |
| Fluorouracil             | penicilină G, polivitamine   |
| Furosemid                | nu se amestecă cu alte medicamente   |
| Gentamicină              | nu se amestecă cu alte medicamente   |
| Heparină                 | gentamicină, cefalotină, eritromicină, barbiturice, opioide, proclorperazină, promazină  |
| Hidrocortizon succinat   | metilcină, nafcilină, insulină**, opioide  |
| Insulină                 | aminofilină, fenitoină, heparină   |
| Izoprenalină             | barbiturice, aminofilină, săruri de calciu, soluție salină normală   |
| Kanamycină               | alte antibiotice, barbiturice  |

TABELUL XXX (continuare)

| Medicamentul          | Incompatibilități  |
|-----------------------|--|
| Noradrenalină         | aminofilină, bicarbonat de sodiu, iodură de sodiu, clorură de sodiu, Ringer lactat                       |
| Lidocaină             | bicarbonat de sodiu  |
| Lincomicină           | alte antibiotice   |
| Magneziu sulfat       | aminofilină, iodură de sodiu, bicarbonat de sodiu  |
| Manitol               | nu se amestecă cu alte medicamente   |
| Metaraminol           | antibiotice, aminofilină, bicarbonat de sodiu, opioide, barbiturice, vitamine B, acid ascorbic, steroizi |
| Meticilină            | alte antibiotice, aminofilină, bicarbonat de sodiu, noradrenalină, adrenalină, metaraminol, vitamine B   |
| Metotrexat            | nu se amestecă cu alte medicamente   |
| Metildopa             | nu se amestecă cu alte medicamente   |
| Nafcilină             | aminofilină, bicarbonat de sodiu, metaraminol, vitamine B, acid ascorbic                                 |
| Nitroprusiat de sodiu | nu se amestecă cu alte medicamente   |
| Oxacilină             | alte antibiotice, aminofilină**, noradrenalină**, adrenalină**, metaraminol**, bicarbonat de sodiu**     |
| Oxitocină             | metaraminol**, acid ascorbic**, aminofilină**, bicarbonat de sodiu**                                     |
| Penicilină G potasică | metaraminol, acid ascorbic, vitamine B, aminofilină, Ringer lactat                                       |
| Procainamidă          | diazepam, fenitoină, clordiazepoxid, opioide, barbiturice  |
| Tetraciline           | alte antibiotice   |
| Trimetafan            | aminofilină, iodură de sodiu, bicarbonat de sodiu  |
| Vitamine B și C       | aminofilină, antibiotice   |

\* notează perfuzia cu volum mic (25—200 ml).

\*\* notează perfuzia prelungită (8—12 ore)

Incompatibilitățile sînt actualmente frecvente pentru soluțiile injectabile, în condițiile cînd acestea se amestecă în seringă și mai ales atunci cînd se prepară *perfuzii intravenoase* conținînd glucoză, electroliți, hidrolizate proteice, vitamine, antibiotice și alte medicamente. Pot surveni complexări, precipitări, oxidări și alte reacții fizico-chimice, care au uneori drept rezultat inactivarea unuia sau mai multor componente. Aceste incompatibilități, puțin cunoscute, impun limitarea — în măsura posibilității — a amestecului medicamentelor în seringă și în flaconul de perfuzie.

## 6.2. INTERACȚIUNILE MEDICAMENTOASE DE ORDIN FARMACOCINETIC

Medicamentele asociate își pot modifica comportarea farmacocinetică la nivelul proceselor de absorbție, distribuție, metabolizare și excreție. Aceasta poate avea consecințe importante pentru efectele farmacologice, respectiv pentru eficacitatea terapeutică sau pentru reacțiile adverse, cunoscînd că modificările farmacocinetice influențează disponibilul de substanță la locul de acțiune. Sînt dovedite actualmente o serie de interacțiuni



farmacocinetice, unele de mare însemnătate în condiții clinice. Totuși, în acest domeniu există o tendință la exagerare, derivată din considerente pur teoretice, din generalizarea datelor valabile pentru o substanță la întreaga grupă terapeutică corespunzătoare, sau din transpunerea, fără discernământ, a rezultatelor unor cercetări experimentale, de la animalele de laborator la om.

### 6.2.1. INTERACȚIUNILE ASUPRA PROCESULUI DE ABSORBȚIE

Interacțiunile medicamentoase pot determina modificări ale cantității de substanță absorbită sau ale vitezei de absorbție.

*Modificarea cantității*, sau mai exact a *fracției (f) absorbite* din doza totală (D), semnifică modificarea biodisponibilității. Creșterea sau scăderea fracției absorbite provoacă mărirea sau micșorarea corespunzătoare a suprafeței de sub curba concentrație plasmatică-timp (ASC), în conformitate cu relația:

$$ASC = \frac{D \cdot f}{Cl}$$

În condițiile administrării de doze multiple (la intervale T) se modifică și concentrația în platou ( $C_{pt}$ ) deoarece:

$$C_{pt} = \frac{ASC}{T} = \frac{D \cdot f}{Cl \cdot T}$$

Creșterea cantității absorbite are drept consecință mărirea efectului, dar și a riscului de reacții toxice. Aceasta poate prezenta importanță clinică pentru medicamentele cu indicele terapeutic mic, cum sînt anticoagulantele orale sau digoxina. Scăderea cantității absorbite poate duce la diminuarea sau anularea eficacității terapeutice.

*Modificarea vitezei de absorbție* nu are repercusiuni asupra ASC nici după o doză unică, nici în cazul dozelor multiple. Timpul de realizare a concentrației maxime și valoarea acestuia sînt însă modificate, ceea ce determină modificarea timpului de instalare a efectului și a intensității acestuia. Pentru dozele multiple nu se schimbă valoarea concentrației în platou, dar fluctuațiile nivelului plasmatic sînt modificate. Scăderea vitezei de absorbție, respectiv întîrzierea efectului, poate avea semnificație clinică atunci cînd se urmărește un efect rapid — de exemplu în cazul substanțelor analgezice. Reducerea fluctuațiilor poate fi dezavantajoasă, de exemplu pentru unele antibiotice sau citotoxice, a căror eficacitate implică vîrfuri înalte ale concentrației plasmatice.

Modificarea procesului de absorbție a unui medicament de către alt medicament se poate datora inactivării, formării de complexe neabsorbabile în intestin, modificării motilității gastrointestinale sau interferării procesului de epurare în tubul digestiv și la primul pasaj hepatic.

*Modificările pH-ului sucurilor* din stomac și intestin pot exercita influențe asupra absorbției, dar acestea sînt, în general, imprevizibile. Teoretic modificările de pH care favorizează ionizarea — pH-ul acid pentru medicamentele slab bazice, cel alcalin pentru medicamentele slab acide —

scad absorbția, deoarece forma ionizată este neliposolubilă și trece greu prin membrană. Uneori însă influența este inversă, datorită efectului pH-ului asupra dizolvării medicamentelor administrate sub formă solidă. Astfel, acidul acetilsalicilic se absoarbe mai bine când sucul gastric are un pH ridicat, deoarece se dizolvă mai bine în mediul alcalin; de asemenea absorbția sulfadiazinei este crescută de către hidroxidul de magneziu. Tetraciclina și chinina, medicamente bazice, se absorb mai puțin în mediu alcalin, în care se dizolvă cu greutate.

Medicamentele se pot combina în tubul digestiv formând chelați, complexe sau perechi de ioni, mai ușor sau mai greu absorbabile. Astfel, tetraciclina formează chelați insolubili sau inactivi cu metalele bi- sau trivalente —  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Al}^{3+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ . Corespunzător absorbția este diminuată când se administrează concomitent antibiotice din această grupă și preparate de fier (mai ales sulfat feros), sau antiacide cu calciu, magneziu sau aluminiu. Fenomenul poate fi semnificativ clinic când intervalul între administrarea medicamentelor din cele două grupe este mai mic de 2—3 ore. Colestiramina poate lega digitoxina, hormonii tiroidieni și diferite medicamente acide, cărora le micșorează absorbția, dacă administrarea este concomitentă. De asemenea trisilicatul de magneziu adsoarbe digoxina, împiedicându-i dizolvarea și diminuându-i biodisponibilitatea, iar hidroxidul de magneziu formează cu furosemidul un complex neabsorbabil. Invers, hidroxidul de magneziu formează cu dicumarolul (și posibil cu alte anticoagulante orale) un complex bine solubil, absorbția anticoagulantului fiind crescută în această asociație.

Alte interferențe pot apărea la nivelul proceselor de transport activ, care intervin în absorbția unor medicamente. Clorpromazina, de exemplu, inhibă transportul levodopei, micșorându-i absorbția. Fenilalanina intră în competiție cu levodopa pentru mecanismul transportor, ceea ce explică, probabil, diminuarea eficacității antiparkinsonianului atunci când dieta este foarte bogată în proteine.

O serie de medicamente sînt metabolizate în măsură mare în mucoasa gastrointestinală sau de către flora microbiană din intestin, interacțiuni medicamentoase putînd interveni la acest nivel. Astfel, salazosulfapiridina este activată prin desfacerea moleculei sub influența florei intestinale; antibioticele orale, administrate concomitent, îi micșorează eficacitatea, deoarece diminuează numărul bacteriilor din intestin. Izoprenalina și salicilamida sînt inactivate prin sulfoconjugare sub influența florei intestinale; asocierea celor două medicamente poate crește disponibilitatea izoprenalinei, datorită competiției pentru procesul de bioinactivare.

Neomicina, acidul aminosalicilic, colchicina, administrate cronic, afectează toxic mucoasa intestinală și pot provoca *sindroame de malabsorbție*, interferînd absorbția fierului, cianocobalaminei, acidului folic și, posibil, a altor medicamente.

*Modificarea motilității gastrointestinale*, modificarea tranzitului prin tubul digestiv, produsă de unele medicamente, influențează absorbția și biodisponibilitatea altor medicamente.

*Întîrzierea golirii stomacului* face ca medicamentele să ajungă după un timp mai lung în intestin, adică la locul principal de absorbție. Consecutiv, absorbția se face mai lent, respectiv concentrația plasmatică maximă se obține mai tîrziu. Așa se explică întîrzierea absorbției paraceta-



molului, atunci cînd se asociază cu parasimpatolitice sau analgezice opioide, a fenilbutazonei, cînd se asociază cu antidepresive triciclice, a acidului aminosalicilic, cînd se asociază cu difenhidramina (substanțe care deprimă motilitatea fazică a stomacului și îi îngreuiază golirea prin pilor). Antiacidele (de exemplu hidroxidul de aluminiu), care prelungesc de asemenea timpul de golire a stomacului, întîrzie absorbția fenobarbitalului și izoniazidei. Levodopa este metabolizată și inactivată parțial în mucoasa gastrică; întîrzierea golirii stomacului scade disponibilitatea moleculelor active pentru absorbție. Pentru izoniazidă absorbția mai lentă poate determina o scădere marcată a concentrației plasmatice, considerînd metabolizarea hepatică intensă, respectiv timpul de înjumătățire scurt; fenomenul este probabil semnificativ clinic în condițiile administrării intermitente a acestui chimioterapic antituberculos.

*Grăbirea golirii stomacului* duce la accelerarea absorbției. Astfel, asocierea cu metoclopramida face ca alcoolul etilic, acidul acetilsalicilic, paracetamolul, litiul, tetraciclinele, pivampicilina să realizeze mai repede concentrația sanguină maximă.

*Scăderea motilității intestinale* prin parasimpatolitice și prin alte substanțe cu efecte secundare de acest tip — antiparkinsoniene, anticolinergice, unele antihistaminice, antidepresive triciclice, neuroleptice. fenotiazinice — favorizează absorbția substanțelor puțin solubile sau a celor cu disponibilitate farmaceutică redusă. Antidepresivele triciclice, de exemplu, cresc absorbția dicumarolului (și a altor anticoagulante orale), după cum propantelina mărește biodisponibilitatea digoxinei.

*Creșterea motilității intestinale*, de exemplu prin laxative, neostigmină, metoclopramidă, diferite substanțe iritante pentru mucoasă, scade absorbția medicamentelor puțin solubile, sau care se absorb activ într-o porțiune limitată a intestinului. Astfel, absorbția digoxinei (administrată în comprimate) este redusă sub influența metoclopramidei.

Interacțiunile medicamentoase pot modifica și *absorbția medicamentelor administrate pe alte căi decît cea orală*. Substanțele vasodilatatoare favorizează absorbția medicamentelor injectate sub piele sau în mușchi, pe cînd vasoconstrictoarele o întîrzie. Exemplul cel mai cunoscut se referă la asociația procainei sau lidocainei cu adrenalina sau alte vasoconstrictoare, care întîrzie preluarea anestezicului de către circulație, prelungindu-i efectul local. Hialuronidaza favorizează difuzarea substanțelor injectate subcutanat și le grăbește absorbția. Combinarea penicilinei G cu procaina formează un compus greu solubil care cristalizează, fenomen ce stă la baza preparării unei forme *retard* de penicilină — procainpenicilina G — care se absoarbe lent de la locul injectării intramusculare.

### 6.2.2. INTERACȚIUNILE ASUPRA DISTRIBUIRII MEDICAMENTELOR

Interacțiunile la nivelul procesului de distribuție se datoresc fie modificării distribuției regionale a fluxului sanguin, fie deplasării de pe proteinele plasmatice.

*Modificarea fluxului sanguin hepatic* poate avea consecințe asupra biodisponibilității unor substanțe metabolizate intensiv de către ficat. Pro-



pranololul, de exemplu, scade marcat fluxul sanguin hepatic, micșorînd consecutiv metabolizarea lidocainei și procainamidei, cărora le crește concentrația plasmatică și, posibil, riscul de a provoca reacții toxice. Noradrenalina, în perfuzie intravenoasă, scade de asemenea *clearance*-ul hepatic al lidocainei, mărinđ concentrația în platou a acesteia. Invers, izoprenalina și glucagonul cresc circulația hepatică, micșorînd concentrația lidocainei în sînge. Interacțiuni de acest fel trebuie avute în vedere mai ales la bolnavii sub terapie intensivă, cărora li se introduc intravenos medicamente ce acționează în domeniul cardiovascular.

*Deplasarea de pe proteinele plasmatic*e este o altă cauză de interacțiuni medicamentoase. Deplasarea depinde de afinitățile relative ale celor 2 medicamente pentru locurile de legare și de concentrațiile lor plasmatic. Competiția devine operantă cînd locurile de legare de pe macromoleculele proteice sînt aproape saturate. Pentru ca interacțiunea să fie semnificativă clinic, medicamentul (care este deplasat) trebuie să fie legat în proporție mare (peste 90%) de proteinele plasmatic la concentrația terapeutică și să aibă un volum de distribuție mic, condiții indispensabile ca deplasarea să crească evident concentrația plasmatică a moleculelor libere active. Cînd indicele terapeutic este mic, concentrația poate atinge niveluri periculoase, avînd drept rezultat apariția fenomenelor toxice.

Condițiile de mai sus sînt îndeplinite, de exemplu, de anticoagulantele orale. Astfel, warfarina se leagă de proteine în proporție de 99% și are un volum de distribuție de 6—17 l (0,09—0,24 l/kg). Fenilbutazona, cloralhidratul (mai exact un metabolit al acestuia — acidul tricloracetic), acidul etacrinic, sulfafenazolul, asociate warfarinei sau altor anticoagulante orale, le măresc concentrația formei libere, respectiv le cresc efectul, cu un risc mai mare de accidente hemoragice. Alte interacțiuni de acest fel, care pot avea consecințe clinice, sînt deplasarea tolbutamidei prin fenilbutazonă și sulfafenazol și a clorpropamidei prin fenilbutazonă, salicilați și sulfafenazol (cu risc de reacții hipoglicemice), deplasarea fenitoiniei și a metotrexatului prin fenilbutazonă și salicilați, a sulfafenazolului prin tolbutamidă și tiopental (cu risc de reacții toxice). Uneori, la deplasarea de pe proteine se adaugă inhibarea metabolizării sau/și scăderea excreției urinare (prin competiție pentru secreția tubulară), care amplifică creșterea concentrației plasmatic.

Forma liberă fiind disponibilă pentru distribuția tisulară și epurare, deplasarea prin interacțiune medicamentoasă duce — în condiții cronice — la scăderea concentrației plasmatic totale. Concentrația formei libere, crescută la început prin deplasarea de pe proteine, revine cu timpul către valorile dinaintea introducerii medicamentului care a provocat deplasarea, atunci cînd asociația medicamentoasă se administrează timp îndelungat.

### 6.2.3. INTERACȚIUNILE ASUPRA METABOLIZĂRII MEDICAMENTELOR

Interacțiunile medicamentoase la nivelul procesului de metabolizare se datoresc inhibiției sau inducției enzimatic.



### 6.2.3.1. INTERACȚIUNILE PRIN INHIBIȚIE ENZIMATICĂ

Unele medicamente inhibă enzimele metabolizante. Cel mai frecvent sînt interesate enzimele microzomiale hepatice, mai ales cele oxidative. Consecutiv este redus *clearance*-ul hepatic și crește concentrația plasmatică a substanțelor care, în mod obișnuit, se transformă sub acțiunea acestor enzime. Alte sisteme enzimatică sînt mai rar interesate. Inhibiția se datorește, de obicei, competiției pentru locurile de legare ale substratului pe enzimă; de aceea sînt mai susceptibile enzimele de felul citocromului P 450, care pot fixa multe substraturi și au locurile de legare aproape saturate la dozele terapeutice.

TABELUL XXXI

#### CÎTEVA MEDICAMENTE INHIBITOARE ENZIMATICE LA OM ȘI MEDICAMENTELE A CĂROR METABOLIZARE ESTE INHIBATĂ

| Medicamente inhibitoare enzimatică | Medicamente a căror metabolizare este inhibată | Consecința                      |
|------------------------------------|--|---------------------------------|
| Anticoagulante orale               | fenitoină                                      | reații neurotoxice la fenitoină |
|                                    | sulfamide antidiabetice                        | hipoglicemie                    |
| Cloramfenicol                      | anticoagulante orale                           | hemoragii                       |
|                                    | sulfamide antidiabetice                        | hipoglicemie                    |
|                                    | fenitoină                                      | reații neurotoxice la fenitoină |
| Izoniazidă                         | fenitoină                                      | reații neurotoxice la fenitoină |
| Metronidazol                       | anticoagulante orale                           | hemoragii                       |
| Alopurinol                         | anticoagulante orale                           | hemoragii                       |
|                                    | azatioprină                                    | reații toxice la azatioprină    |
|                                    | mercaptipurină                                 | reații toxice la mercaptopurină |
|                                    | ciclofosfamidă                                 | reații toxice la ciclofosfamidă |

Există un număr relativ mic de exemple în care inhibiția enzimatică medicamentoasă are consecințe semnificative clinic. Astfel, oxidarea fenitoină este inhibată de anticoagulantele orale, cloramfenicol și izoniazidă, care cresc riscul reacțiilor toxice la aceasta. Metabolizarea tolbutamidei este diminuată de anticoagulantele orale și cloramfenicol; fenilbutazona și sulfafenazolul provoacă atât inhibarea oxidării tolbutamidei, cât și deplasarea sa de pe proteinele plasmatică. Administrarea acestor medicamente la diabeticii tratați cu tolbutamidă favorizează apariția de reacții hipoglicemice, ceea ce impune, de multe ori, reducerea dozei de sulfamidă anti-

diabetică. Alopurinolul inhibă metabolizarea 6-mercaptopurinei și aza-tioprinei; pentru a evita reacțiile toxice este necesar ca doza acestora să fie redusă la 1/4.

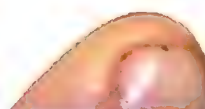
### 6.2.3.2. INTERACȚIUNILE PRIN INDUCȚIE ENZIMATICA

Un număr relativ mare de medicamente, ca și alte chimicale (DDT, aditivi alimentari, benziprenul din fumul de tutun etc.), au proprietăți inductoare asupra enzimelor microzomiale metabolizante ale medicamentelor, mai ales asupra oxidazelor hepatice. Inducția provoacă creșterea clearance-ului și micșorarea concentrației plasmatice a medicamentelor, care în mod normal sînt biotransformate sub acțiunea enzimelor respective. Consecutiv, efectele terapeutice pot fi diminuate sau anulate. În cazul cînd biotransformarea determină apariția de metaboliți mai activi, efectul poate fi crescut, eventual apar reacții toxice. Printre medicamentele inductoare enzimactice importante clinic sînt barbituricele, glutetimida, fenitoina, carbamazepina, fenilbutazona, rifampicina, griseofulvina.

TABELUL XXXII  
MEDICAMENTE CU PROPRIETĂȚI INDUCTOARE ENZIMATICE LA OM

| Grupa terapeutică           | Medicamentele   |
|-----------------------------|---|
| Hipnotice                   | barbiturice<br>glutetimidă<br>metaqualonă               |
| Anticonvulsivante           | fenitoină<br>fenobarbital<br>primidonă<br>carbamazepină |
| Analgezice-antiinflamatorii | fenazonă<br>fenilbutazonă                               |
| Diuretice                   | spironolactonă  |
| Antibiotice                 | rifampicină<br>griseofulvină<br>doxociclină             |

*Fenobarbitalul* (și alte barbiturice) este un inductor enzimatic activ, care crește activitatea enzimelor microzomiale oxidative, a glucuronil-transferazei, ca și a unor enzime nemicrozomiale — ALA-sintetaza, aldehiddehidrogenaza. Efectul inductor începe după 2—3 zile de tratament, este maxim după o săptămînă sau mai mult și se menține citeva zile sau săptămîni după oprirea administrării. Este stimulată metabolizarea unui număr mare de medicamente, printre care anticoagulantele orale, chinidina, antidepresivele triciclice, corticosteroizii, ciclofosfamida, tetraciclina. De asemenea este crescută metabolizarea unor steroizi fiziologici (hormoni steroidieni, colesterol, săruri biliare), a vitaminelor K și D. Ca exem-





ple de interacțiuni semnificative clinic, fenobarbitalul scade nivelul sanguin, respectiv eficacitatea anticoagulantelor orale (care sînt inactivate prin metabolizare) și crește riscul reacțiilor toxice la ciclofosamidă (care este activată prin metabolizare). Toleranța la barbiturice se datorește, în parte, stimulării proprii lor metabolizări. Inducția sintezei glucuronil-transferazei și a unor proteine importante pentru transportul hepatic al bilirubinei explică eficacitatea fenobarbitalului în hiperbilirubinemia și icterul nuclear al nou-născutului, în icterul hemolitic și în unele cazuri de colestază. În porfirie, barbituricele pot declanșa crize grave, datorită inducerii ALA-sintetazei, cu formarea de porfirine în exces.

*Rifampicina* este un alt inductor enzimatic activ. Ea stimulează metabolizarea și scade eficacitatea anticoagulantelor orale, antidiabeticelor orale, a glucocorticoizilor și estrogenilor, putînd fi cauză de eșec terapeutic, cînd se asociază acestor medicamente. Administrată la bolnavii cu dependență la metadonă, rifampicina poate declanșa simptome de abstenență, prin scăderea semnificativă a cantității de opioid în organism.

#### 6.2.4. INTERACȚIUNI ASUPRA EXCREȚIEI URINARE

Excreția urinară a medicamentelor implică, în primul rînd, *filtrarea glomerulară*. Deoarece acest proces are loc numai pentru moleculele libere, nu pentru cele legate de macromoleculele proteice din plasmă, deplasarea de pe proteinele plasmatice favorizează eliminarea urinară. Voloarea fluxului sanguin renal este de asemenea importantă pentru eliminare, dar interacțiuni la acest nivel nu sînt, de obicei, importante clinic.

Diureticele, mărind fluxul de urină, cresc eliminarea medicamentelor prin interferarea reabsorbției lor tubulare. Forțarea diurezei este o modalitate comună de tratament a intoxicațiilor medicamentoase acute, diureticele cele mai folosite în acest scop fiind furosemidul și manitolul.

Interacțiuni medicamentoase se pot exercita la nivelul *secreției tubulare*. Acest proces folosește două tipuri de transportori activi — unul pentru anionii organici, celălalt pentru cationii organici. Deoarece transportorii sînt puțin specifici și au o limită de saturare („maxim tubular“), medicamentele acide sau cele bazice pot intra în competiție pentru secreția tubulară. Fenomenul este mai bine cunoscut pentru substanțele acide. Un exemplu este inhibarea secreției tubulare (respectiv a eliminării urinare) a penicilinelor, fenilbutazonei și salicilaților, care toate au moleculă acidă, de către probenecid, un alt acid organic. Acest antagonism este folosit terapeutic în cazul penicilinelor, care se pot asocia cu probenecidul în scopul realizării de concentrații sanguine mai mari și mai persistente — fenomen avantajos atunci cînd antibioticul este injectat în doză unică pentru tratamentul unor boli venerice, sau pentru penicilinele foarte costisitoare (cum este carbenicilina).

*Modificarea pH-ului urinei* influențează *reabsorbția tubulară* a medicamentelor sau metaboliților acizi sau baze slabe, cărora le modifică proporția formei neionizate și ionizate.

În cazul medicamentelor cu moleculă slab bazică, alcalinizarea urinei prin doze mari de bicarbonat crește proporția formei neionizate, mărind reabsorbția tubulară. Bolnavii cu dependență la amfetamină sau la opioide

(mai ales metadonă), care cunosc acest fenomen, își alcalinizează urina pentru a prelungi efectul toxic. Invers, în tratamentul intoxicației cu amfetamină, opioide, imipramină, clorochină, chinină, se acidifică urina cu doze mari de acid ascorbic, acid citric sau clorură de amoniu, creșterea proporției formei ionizate în urina acidă măbind eliminarea. Amfetamina, de exemplu, se elimină mai puțin de 3% pentru un pH al urinei de 8 și peste 50%, când pH-ul este 5.

Medicamentele slab acide se elimină urinar mai puțin când urina este acidă. De aceea, de exemplu, bolnavii reumatici care primesc doze de salicilați mari, dar bine suportate, pot prezenta fenomene toxice, de salicism, când urina este acidifiată. Alcalinizarea urinei mărește eliminarea fenobarbitalului, salicilaților, probenecidului, acetazolamidei, sulfatazolu-lui, nitrofurantoiniei. În intoxicațiile acute cu fenobarbital sau salicilați, care se elimină prin urină sub formă activă în mare măsură, administrarea de bicarbonat de sodiu grăbește eliminarea toxicului.

### 6.3. INTERACȚIUNILE MEDICAMENTOASE DE ORDIN FARMACODINAMIC

Interacțiunile de ordin farmacodinamic implică intervenții la nivel molecular sau la nivelul diferitelor sisteme fiziologice complexe.

Interacțiunile sînt de tip *sinergic*, atunci când medicamentele acționează în același sens și de tip *antagonic*, când acționează în sens contrar. În cadrul interrelațiilor sinergice se disting: *adiția*, când efectele se sumează și *potențarea*, când efectul global este mai mare decît suma efectelor parțiale. *Antagonismul* poate fi *parțial*, când efectul global este mai mic decît suma efectelor parțiale și *total*, atunci când efectul global este nul\*.

#### 6.3.1. INTERACȚIUNILE FARMACODINAMICE LA NIVEL MOLECULAR

Asocierea a 2 substanțe care acționează *agonist deplin asupra aceluiași farmacoreceptor* provoacă *efecte aditive*. De exemplu, efectele vasodilatator, bradicardizant sau bronhospastic al substanțelor parasimpatomimetice, care acționează asupra receptorilor muscarinici, se sumează atunci când acestea se asociază între ele. Asocieri de acest fel nu sînt obișnuit justificate, deoarece nu realizează un efect mai intens decît cel obținut prin mărirea dozei uneia dintre componentele asociației. Același considerent este probabil valabil pentru medicamente ca analgezicele antiinflamatorii și antipiretice, care asociate între ele își sumează efectele terapeutice fără alt beneficiu, dar cu riscul unei game considerabil crescute de reacții adverse.

*Antagoniștii* pot bloca receptorii, fixîndu-se reversibil pe suprafața activă a acestora. În acest sens *antagonismul* este de tip *competitiv*, probabilitatea fixării de receptori a moleculelor agoniste și antagoniste fiind

\* Terminologia privind tipurile de interrelații farmacodinamice este foarte diferită, în funcție de autori, ceea ce creează, de multe ori, confuzie.



în funcție de cantitatea acestor molecule și de afinitatea lor relativă față de receptori. Pentru ca să-și producă efectul în prezența antagonistului, agonistul trebuie administrat în doze mai mari, care să-i permită să învingă în competiția cu antagonistul. Corespunzător, se poate considera

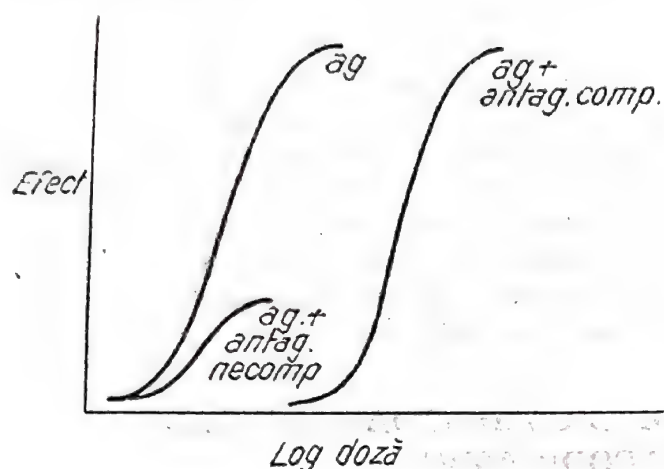


Fig. 24. — Modificarea curbei log doză-efect produsă de un agonist, sub influența unui antagonist competitiv și a unui antagonist necompetitiv.

că antagonistul scade potența agonistului, deplasînd spre dreapta, fără să modifice, curba log doză-efect a acestuia. Exemple sînt antagonizarea efectelor muscarinice ale parasimpatomimeticele prin atropină, a efectelor stimulante beta-adrenergice ale izoprenalinei prin propranolol, a efectelor histaminei prin antihistaminice, a efectelor morfinei prin naloxonă. Propranololul, de exemplu, împiedică efectul tahicardizant al izoprenalinei; aceasta rămîne însă capabilă să mărească frecvența inimii, dacă se administrează în doze mai mari. Antagonismul compe-

titiv se poate referi la efecte utile terapeutic, contraindicînd asocierea celor 2 tipuri de medicamente, dar și la efecte nedorite sau fenomene toxice, ceea ce indică asocierea agoniştilor și antagoniştilor. De exemplu, atropina în doze mari este indicată în tratamentul intoxicațiilor cu substanțe parasimpatomimetice, sau nalorfina în intoxicațiile cu substanțe opioide.

*Antagoniștii necompetitivi* blochează receptorii, astfel încît antagoniștii, chiar în concentrații foarte mari, nu pot deplasa antagonistul. Curba log doză-efect a agonistului va avea, în aceste condiții, o înălțime și o pantă mai mică, sau acesta va deveni inactiv. Astfel acționează fenoxibenzamina, un blocant alfa-adrenergic, care antagonizează necompetitiv, dar reversibil, efectele alfa ale adrenalinei și noradrenalinei. Fenoxibenzamina se folosește ca vasodilatator, împiedicînd efectele stimulatoare ale noradrenalinei endogene, mediator chimic simpatic, asupra musculaturii netede vasculare.

*Agoniștii parțiali*, administrați în doze mari, antagonizează efectul agoniștilor deplini, ocupînd receptorii în locul acestora, pentru o activitate intrinsecă comparativ mai mică. Așa se explică antagonismul între nalorfină (agonist parțial) și morfină (agonist deplin), folosit în intoxicația acută cu morfină și cu alte substanțe opioide.

Moleculele de medicamente se pot fixa pe alte porțiuni ale macromoleculelor receptoare decît suprafața activă. Această fixare poate determina *modificări de tip alosteric* ale suprafeței active, cu consecințe asupra legării altor substanțe de aceasta și asupra acționării receptorului. Efecte de acest fel pot explica interrelații agonist-antagonist care nu se conformează legii acțiunii maselor, ca și unele fenomene de potențare.

Un alt tip de interacțiuni la nivel molecular se exercită asupra *macromoleculelor cu funcții de transportor* pentru medicamente sau substanțe endogene. Exemple importante se referă la mecanismele transportoare pentru catecolaminele fiziologice. Guanetidina, o substanță neurosimpatolitică, pătrunde în terminațiile simpatiche, pe care le paralizează, folosind mecanismul ce asigură, în mod normal, recaptarea mediatorului chimic din fanta sinaptică, prin membrana presinaptică, în citoplasma neuronală. Între guanetidină și simpatomimeticele indirecte (amfetamină, efedrină) există un antagonism reciproc, explicat prin competiția pentru mecanismul transportor prin membrană. Antidepresivele triciclice împiedică atât efectele simpatomimeticele indirecte, cât și pe cele ale guanetidinei, deoarece blochează același mecanism transportor. Antagonismul dintre digitalice, care cresc forța contractilă a miocardului și antagoniștii calciului, de felul verapamilului, care o deprimă, se explică prin faptul că primele stimulează și ultimele inhibă mecanismul transportor al calciului în celulele miocardice.

### 6.3.2. INTERACȚIUNILE FARMACODINAMICE LA NIVELUL UNOR SISTEME ANATOMOFIZIOLOGICE

Interacțiunile sinergice și antagonice se pot datora interesării unor macromolecule receptoare (sau transportoare) diferite, dar în interrelații funcționale la nivelul diverselor sisteme anatomofiziologice din organism. Astfel, acționarea receptorilor muscarinici de pe membrana fibrelor miocardice provoacă deprimarea, iar acționarea receptorilor beta-adrenergici provoacă stimularea inimii, fenomene antagonice care decurg din funcțiile parasimpaticului și simpaticului în reglarea activității organului. Simpatomimeticele și aminofilina acționează sinergic asupra inimii și bronhiilor, ambele provocând acumulare de adenozinmonofosfat ciclic, dar prin mecanisme diferite (activarea adeninciclazei, respectiv inhibarea fosfodiesterazei). Neurolepticele fenotiazinice blochează receptorii dopaminergici și noradrenergici la nivelul unor sinapse din creier, provocând sindromul neuroleptic. Interrelațiile formațiunilor afectate de fenotiazine cu alte formațiuni centrale determină o reacție sporită la diferite depri-mante centrale — anestezice generale, hipnotice, analgezice opioide; la potențare contribuie și proprietățile inhibitoare enzimatică ale fenotiazinelor, care determină o micșorare a metabolizării altor medicamente, cu creșterea concentrației lor plasmatică.

Inhibitorii de monoaminooxidază favorizează acumularea de catecolamine la nivelul unor sinapse periferice și centrale. În aceste condiții efectul hipertensiv al amfetaminei și altor simpatomimetice indirecte este crescut, datorită disponibilului mai mare de mediator chimici. Inhibitorii de monoaminooxidază potențează și efectele medicamentelor din alte grupe farmacodinamice — antidepresive triciclice, anestezice generale, opioide — datorită atât unor modificări de ordin farmacodinamic, cât și interferării metabolizării acestora prin inhibiție enzimatică.

Uneori, relațiile sinergice și antagonice includ intervenția unor mecanisme adaptative complexe. Un exemplu ilustrativ privește asociația hidralazină-propranolol-diuretic, larg folosită în tratamentul hipertensiunii





TABELUL XXXIII

CÎTEVA INTERACȚIUNI MEDICAMENTOASE CU IMPLICAȚII CLINICE  
NEDORITE (CERTE SAU PROBABILE) (după MEDICAL LETTER,  
1977, 19, 2, 5 — modificat)

| Medicamentele<br>în interacțiune                  | Efectele nedorite  | Mecanismul probabil  |
|---|--|--|
| 1   | 2  | 3  |
| <i>Alopurinol</i> cu:<br>anticoagulante orale     | creșterea efectului anti-<br>coagulant                         | inhibarea enzimelor mi-<br>crozomiale                              |
| azatioprină                                       | creșterea toxicității aza-<br>tioprinei                        | inhibarea metabolizării  |
| ciclofosfamidă                                    | creșterea toxicității ciclo-<br>fosfamidei                     | inhibarea metabolizării  |
| mercaptopurină                                    | creșterea toxicității mer-<br>captopurinei                     | inhibarea metabolizării  |
| <i>Antiacide gastrice</i> cu:<br>digoxină         | scăderea efectului digo-<br>xinei                              | micșorarea absorbției  |
| izoniazidă  | scăderea efectului izonia-<br>zidei (compuși de alu-<br>miniu) | micșorarea absorbției  |
| tetraciclina (oral)                               | scăderea efectului tetra-<br>ciclinelor                        | micșorarea absorbției  |
| <i>Anticoagulante orale</i> cu:<br>acid nalidixic | creșterea efectului anti-<br>coagulant                         | deplasare de pe proteine   |
| alcool — intoxicație<br>cronică                   | scăderea efectului anti-<br>coagulant                          | stimularea metabolizării   |
| — intoxicație<br>acută                            | creșterea efectului anti-<br>coagulant                         | inhibarea metabolizării  |
| alopurinol  | creșterea efectului anti-<br>coagulant                         | inhibarea enzimelor mi-<br>crozomiale                              |
| asociații estro-progestative                      | scăderea efectului anti-<br>coagulant                          | mărirea activității unor<br>factori ai coagulării                  |
| barbiturice                                       | scăderea efectului anti-<br>coagulant                          | inducția enzimelor micro-<br>zomiale                               |
| clofibrat   | creșterea efectului anti-<br>coagulant                         | deplasare de pe proteine   |
| cloralhidrat                                      | creșterea efectului anti-<br>coagulant                         | deplasare de pe proteine   |
| cloramfenicol                                     | creșterea efectului anti-<br>coagulant                         | inhibiția enzimelor micro-<br>zomiale                              |
| colestiramină                                     | creșterea efectului anti-<br>coagulant                         | micșorarea absorbției  |
| fenilbutazonă                                     | creșterea efectului anti-<br>coagulant                         | deplasare de pe proteine,<br>inhibiția enzimelor mi-<br>crozomiale |
| fenitoină   | creșterea toxicității feni-<br>toinei                          | inhibiția enzimelor micro-<br>zomiale                              |
| glutetimidă                                       | scăderea efectului anti-<br>coagulant                          | inducția enzimelor micro-<br>zomiale                               |
| griseofulvină                                     | scăderea efectului anti-<br>coagulant                          | inducția enzimelor micro-<br>zomiale                               |
| indometacină                                      | creșterea efectului anti-<br>coagulant                         | inhibiția funcției plache-<br>tare                                 |

TABELUL XXXIII (continuare)

| 1  | 2  | 3   |
|--|--|---|
| metronidazol   | creșterea efectului anti-coagulant (posibil)       | inhibiția enzimelor microzomiale  |
| rifampicină  | scăderea efectului anti-coagulant                  | inducția enzimelor microzomiale   |
| salicilați (>2 g/zi)   | creșterea efectului anti-coagulant                 | inhibiția funcției plachetare, scăderea protrombinemiei                 |
| steroizi androgeni și anabolizanți   | creșterea efectului anti-coagulant                 | modificarea afinității receptorului pentru vitamina K (?)               |
| sulfamide antibacteriene   | creșterea efectului anti-coagulant                 | deplasare de pe proteine  |
| sulfamide antidiabetice  | creșterea efectului hipoglicemiant (tolbutamidă)   | inhibiția enzimelor microzomiale  |
| hormoni tiroidieni   | creșterea efectului anti-coagulant                 | creșterea catabolizării factorilor coagulării                           |
| vitamină E   | creșterea efectului anti-coagulant                 | ?   |
| <i>Antihipertensive</i> cu:<br>anestezice generale,<br>alcool, analgezice<br>opioide, antihistaminice,<br>hipnotice, neuroleptice,<br>tranchilizante<br>simptomimetice | hipotensiune                                       | sinergism   |
| <i>Clonidină</i> cu:<br>antidepresive triciclice   | scăderea efectului antihipertensiv                 | antagonism, inhibarea captării noradrenalinei în terminațiile simpatice |
| tolazolină   | scăderea efectului antihipertensiv                 | ?   |
| <i>Diazoxid</i> cu:<br>fenitoină   | scăderea efectului anti-convulsivant al fenitoinii | ?   |
| <i>Guanetidină</i> cu:<br>antidepresive triciclice   | scăderea efectului antihipertensiv                 | inhibarea captării guanetidinei în terminațiile simpatice               |
| fenotiazine  | scăderea efectului antihipertensiv                 | inhibarea captării guanetidinei în terminațiile simpatice               |
| hipoglicemiante  | creșterea efectului hipoglicemiant                 | ?   |
| <i>Metildopa</i> cu:<br>haloperidol  | creșterea toxicității haloperidolului              | ?   |
| litium   | creșterea toxicității litiumului                   | ?   |
| <i>Antimicrobiene</i><br><i>Acid aminosalicilic</i> cu:<br>probenecid  | creșterea toxicității acidului aminosalicilic      | mărirea excreției renale  |
| <i>Acid nalidixic</i> cu:<br>anticoagulante orale  | creșterea efectului anti-coagulant                 | deplasare de pe proteine  |



| 1   | 2  | 3   |
|---|--|---|
| <i>Amfotericină B</i> cu:<br>curarizante      | creșterea efectului cu-<br>rarizant                        | hipokaliemie                              |
| digitalice                                    | creșterea toxicității digi-<br>talicelor                   | hipokaliemie                              |
| <i>Antibiotice aminoglico-<br/>zidice</i> cu: |  |   |
| acid etacrinic                                | creșterea ototoxicității                                   | adiție                                    |
| cefaloridină                                  | creșterea nefrotoxicității                                 | adiție?                                   |
| cefalotină                                    | creșterea nefrotoxicității                                 | adiție?                                   |
| curarizante                                   | creșterea curarizării                                      | adiție                                    |
| digoxină                                      | scăderea (?) efectului di-<br>goxinei (neomicina)          | micșorarea absorbției                     |
| polimixină                                    | creșterea nefrotoxicității                                 | adiție                                    |
| <i>Cefaloridină</i> cu:                       |  |   |
| acid etacrinic                                | creșterea nefrotoxicității                                 | adiție?                                   |
| antibiotice aminogli-<br>cozidice             | creșterea nefrotoxicității                                 | adiție                                    |
| furosemid                                     | creșterea nefrotoxicității                                 | adiție                                    |
| <i>Cefalotină</i> cu:                         |  |   |
| antibiotice aminogli-<br>cozidice             | creșterea nefrotoxicității                                 | adiție?                                   |
| <i>Cloramfenicol</i> cu:                      |  |   |
| anticoagulante orale                          | creșterea efectului anti-<br>coagulant                     | inhibiția enzimelor micro-<br>zomiale     |
| fenitoină                                     | creșterea toxicității feni-<br>toinei                      | inhibiția enzimelor micro-<br>zomiale     |
| hipoglicemiante                               | creșterea hipoglicemiei?                                   | inhibiția enzimelor micro-<br>zomiale     |
| <i>Griseofulvină</i> cu:                      |  |   |
| anticoagulante orale                          | scăderea efectului anti-<br>coagulant                      | inducția enzimelor micro-<br>zomiale      |
| <i>Isoniazidă</i> cu:                         |  |   |
| alcool (alcoolism cronic)                     | scăderea efectului izonia-<br>zidei?                       | creșterea metabolizării                   |
| antiacide cu aluminiu                         | scăderea efectului izonia-<br>zidei                        | micșorarea absorbției                     |
| disulfiram                                    | tulburări psihotice, ataxie                                | modificarea metabolismu-<br>lui dopaminei |
| fenitoină                                     | creșterea toxicității feni-<br>toinei                      | inhibiția enzimelor micro-<br>zomiale     |
| <i>Polimixine</i> cu:                         |  |   |
| antibiotice aminoglicozi-<br>dice             | creșterea nefrotoxicității                                 | adiție                                    |
| curarizante                                   | creșterea efectului cura-<br>rizant                        | adiție                                    |
| <i>Rifampicină</i> cu:                        |  |   |
| anticoagulante orale                          | scăderea efectului anti-<br>coagulant                      | inducția enzimelor micro-<br>zomiale      |
| asociații estro-progestative                  | scăderea efectului estro-<br>genilor                       | creșterea metabolizării<br>estrogenilor   |
| corticosteroizi                               | scăderea efectului corti-<br>costeroidilor                 | inducția enzimelor micro-<br>zomiale      |
| hipoglicemiante                               | scăderea efectului hipo-<br>glicemiant (tolbutami-<br>dă?) | inducția enzimelor micro-<br>zomiale      |

TABELUL XXXIII (continuare)

| 1                                   | 2   | 3   |
|-------------------------------------|---|---|
| metadonă                            | sindrom de abstenență la metadonă                               | inducția enzimelor microzomiale   |
| <i>Sulfamide antibacteriene</i> cu: |   |   |
| anticoagulante orale                | creșterea efectului anticoagulant                               | deplasare de pe proteine  |
| hipoglicemizante                    | creșterea efectului hipoglicemizant (sulfafenazonă-tolbutamidă) | deplasare de pe proteine, inhibarea metabolizării, inhibarea excreției renale |
| <i>Tetracicline</i> cu:             |   |   |
| antiacide gastrice                  | scăderea efectului tetraciclinelor                              | micșorarea absorbției   |
| barbiturice                         | scăderea efectului doxiciclinei                                 | inducția enzimelor microzomiale   |
| carbamazepină                       | scăderea efectului doxiciclinei                                 | inducția enzimelor microzomiale   |
| diuretice                           | creșterea ureei sanguine  | proprietăți antianabolizante ale tetraciclinelor                              |
| fier (oral)                         | scăderea efectului tetraciclinelor                              | micșorarea absorbției   |
| metoxifluran                        | creșterea nefrotoxicității                                      | ?   |
| <i>Barbiturice</i> cu:              |   |   |
| alcool — intoxicație cronică        | scăderea efectului sedativ                                      | creșterea metabolizării   |
| — intoxicație acută                 | creșterea efectului depresiv central                            | adiție  |
| anticoagulante orale                | scăderea efectului anticoagulant                                | inducția enzimelor microzomiale   |
| antidepresive triciclice            | scăderea efectului antidepressiv                                | inducția enzimelor microzomiale   |
| chinidină                           | scăderea efectului chinidinei                                   | inducția enzimelor microzomiale   |
| corticosteroizi                     | scăderea efectului corticosteroizilor                           | inducția enzimelor microzomiale   |
| tetracicline                        | scăderea efectului doxiciclinei                                 | inducția enzimelor microzomiale   |
| <i>Chinidină</i> cu:                |   |   |
| barbiturice                         | scăderea efectului chinidinei                                   | inducția enzimelor microzomiale   |
| curarizante                         | scăderea efectului curarizant                                   | adiție  |
| fenitoină                           | scăderea efectului chinidinei                                   | inducția enzimelor microzomiale   |
| <i>Cloral hidrat</i> cu:            |   |   |
| alcool                              | creșterea efectului hipnotic                                    | sinergism   |
| anticoagulante orale                | creșterea efectului anticoagulant                               | deplasare de pe proteine  |
| furosemid                           | instabilitate vasomotorie                                       | ?   |
| <i>Colestiramină</i> cu:            |   |   |
| anticoagulante orale                | scăderea efectului anticoagulant                                | micșorarea absorbției   |
| digitalice                          | scăderea efectului digitoxinei                                  | micșorarea absorbției   |
| hormoni tiroidieni                  | scăderea efectului hormonilor                                   | micșorarea absorbției   |



TABELUL XXXIII (continuare)

| 1  | 2  | 3   |
|--|--|---|
| <i>Corticosteroizi</i> cu:<br>barbiturice                                    | scăderea efectului corti-<br>costeroidilor                       | inducția enzimelor micro-<br>zomiale                                  |
| diuretice (cu excepția d.<br>antialdosteronice)                              | creșterea pierderii de po-<br>tasiu                              | adiție  |
| fenitoină  | scăderea efectului corti-<br>costeroidilor                       | inducția enzimelor micro-<br>zomiale                                  |
| rifampicină  | scăderea efectului corti-<br>costeroidilor                       | inducția enzimelor micro-<br>zomiale                                  |
| <i>Curarizante</i> cu:<br>amfotericină B                                     | creșterea efectului cura-<br>rizant                              | hipokaliemie  |
| analgice opioide   | creșterea deprimării res-<br>piratorii                           | adiție  |
| antibiotice aminoglicozidi-<br>ce (parenteral)                               | bloc neuromuscular   | adiție  |
| chinidină  | creșterea efectului cura-<br>rizant                              | adiție  |
| diuretice (cu excepția d.<br>antialdosteronice)                              | creșterea efectului cura-<br>rizant                              | hipokaliemie  |
| polimixine (parenteral)  | bloc neuromuscular   | adiție  |
| procaină   | creșterea efectului cura-<br>rizant                              | adiție  |
| <i>Digitalice</i> cu:<br>amfotericină B                                      | creșterea toxicității digi-<br>talicelor                         | hipokaliemie  |
| antiacide  | scăderea efectului digo-<br>xinei                                | micșorarea absorbției   |
| colestiramină  | scăderea efectului digito-<br>xinei                              | micșorarea absorbției   |
| diuretice (cu excepția d.<br>antialdosteronice)                              | creșterea toxicității digi-<br>talicelor (aritmii ectopi-<br>ce) | hipokaliemie  |
| fenilbutazonă  | scăderea efectului digito-<br>xinei                              | inducția enzimelor micro-<br>zomiale                                  |
| neomicină  | scăderea efectului digito-<br>xinei?                             | micșorarea absorbției   |
| salazosulfapiridină  | scăderea efectului digoxi-<br>nei?                               | micșorarea absorbției   |
| simpatomimetice  | risc crescut de aritmii  | adiție  |
| <i>Disulfiram</i> cu:<br>alcool  | reații toxice  | inhibarea metabolizării al-<br>coolului la nivelul acetal-<br>dehidei |
| anticoagulante orale   | creșterea efectului anti-<br>coagulant                           | inhibiția enzimelor micro-<br>zomiale                                 |
| izoniazidă   | tulburări psihotice, ata-<br>xie                                 | modificarea metabolizării<br>dopaminei                                |
| <i>Diuretice</i> (excepție d. an-<br>tialdosteronice) cu:<br>corticosteroizi | creșterea pierderii de po-<br>tasiu                              | adiție  |
| curarizante  | creșterea efectului cura-<br>rizant                              | hipokaliemie  |
| digitalice   | risc crescut de aritmii  | hipokaliemie  |
| litium   | creșterea toxicității litiu-<br>lui                              | micșorarea excreției uri-<br>nare                                     |

TABELUL XXXIII (continuare)

| 1  | 2  | 3   |
|--|--|---|
| tetraciclina   | creșterea ureei sanguine   | proprietăți antianabolizante ale tetraciclinelor                          |
| <i>Acid etacrinic</i> cu:<br>antibiotice aminoglicozidice    | creșterea ototoxicității   | adiție  |
| cefaloridină   | creșterea nefrotoxicității   | adiție  |
| <i>Furosemid</i> cu:<br>cefaloridină<br>cloral hidrat        | creșterea nefrotoxicității<br>labilitate vasomotorie                     | adiție<br>?   |
| <i>Spironolactonă</i> cu:<br>săruri de potasiu<br>salicilați | hiperkaliemie<br>scăderea natriurezei                                    | adiție<br>?   |
| <i>Triamteren</i> cu:<br>săruri de potasiu                   | hiperkaliemie  | adiție  |
| <i>Fenilbutazonă</i> cu:<br>anticoagulante orale             | creșterea efectului anti-coagulant                                       | deplasare de pe proteine,<br>inhibarea metabolizării                      |
| digitoxină   | scăderea efectului digitoxinei   | inducția enzimelor microzomiale   |
| fenitoină  | creșterea toxicității fenitoiniei  | deplasare de pe proteine  |
| metotrexat   | creșterea toxicității metotrexatului                                     | deplasare de pe proteine  |
| sulfamide antidiabetice                                      | creșterea efectului hipoglicemiant                                       | inhibiția enzimelor microzomiale  |
| <i>Fenitoină</i> cu:<br>alcool — intoxicație cronică         | scăderea efectului anti-convulsivant                                     | creșterea metabolizării   |
| anticoagulante orale   | creșterea toxicității fenitoiniei  | inhibiția enzimelor microzomiale  |
| chinidină  | creșterea toxicității fenitoiniei  | inhibiția enzimelor microzomiale  |
| cloramfenicol  | creșterea toxicității fenitoiniei  | inhibiția enzimelor microzomiale  |
| corticosteroizi  | scăderea efectului corticosteroizilor                                    | inducția enzimelor microzomiale   |
| diazoxid   | scăderea efectului anti-convulsivant                                     | ?   |
| fenilbutazonă  | creșterea toxicității fenitoiniei  | deplasare de pe proteine  |
| izoniazidă   | creșterea toxicității fenitoiniei  | inhibiția enzimelor microzomiale  |
| salicilați   | creșterea toxicității fenitoiniei  | deplasare de pe proteine  |
| <i>Hipoglicemiante orale</i> cu:<br>alcool                   | fenomene toxice ușoare de tip disulfiram                                 | inhibarea metabolismului intermediar al alcoolului                        |
| guanetidină  | creșterea efectului hipoglicemiant al alcoolului (mai ales pe nemâncate) | inhibarea gluconeogenezei   |
| IMAO   | creșterea efectului hipoglicemiant                                       | ?   |
| propranolol  | favorizarea hipoglicemiei  | ?   |
|  |  | mascarea simptomelor vegetative de hipoglicemie, scăderea glicogenolizei? |



TABELUL XXXIII (continuare)

| 1   | 2  | 3   |
|---|--|---|
| salicilați  | creșterea efectului hipoglicemiant   | deplasare de pe proteine, adiție                                |
| steroizi anabolizanți   | creșterea efectului hipoglicemiant   | ?   |
| <i>Fenformină</i> cu:<br>alcool   | acidoză lactică  | sinergism   |
| <i>Sulfamide antidiabetice</i> cu:<br>anticoagulante orale              | creșterea efectului hipoglicemiant (tolbutamidă)                             | inhibiția enzimelor microzomiale                                |
| cloramfenicol   | creșterea efectului hipoglicemiant?  | inhibiția enzimelor microzomiale                                |
| fenilbutazonă   | creșterea efectului hipoglicemiant   | inhibarea metabolizării   |
| rifampicină   | scăderea efectului hipoglicemiant (tolbutamidă)                              | inducția enzimelor microzomiale                                 |
| sulfamide antibacteriene  | creșterea efectului hipoglicemiant (sulfafenazol-tolbutamidă, clorpropamidă) | deplasarea de pe proteine?                                      |
| <i>Levodopa</i> cu:<br>fenitoină  | scăderea efectului levodopei   | ?   |
| fenotiazine   | scăderea efectului levodopei   | blocarea receptorilor dopaminergici                             |
| IMAO  | crize hipertensive   | creșterea depozitelor și eliberarea dopaminei și noradrenalinei |
| papaverină  | scăderea efectului levodopei   | ?   |
| piridoxină  | scăderea efectului levodopei   | creșterea decarboxilării în periferie                           |
| proteine (alimentare)   | scăderea efectului levodopei   | micșorarea absorbției   |
| <i>Metotrexat</i> cu:<br>fenilbutazonă                                  | creșterea toxicității metotrexatului   | deplasare de pe proteine  |
| salicilați  | creșterea toxicității metotrexatului   | deplasare de pe proteine  |
| <i>Probenecid</i> cu:<br>acid aminosalicilic                            | creșterea toxicității acidului aminosalicilic                                | micșorarea excreției renale                                     |
| salicilați  | scăderea efectului uricazuric  | ?   |
| <i>Psihotrope</i><br><i>Antidepresive triciclice</i> cu:<br>barbiturice | scăderea efectului anti-depresiv   | inducția enzimelor microzomiale                                 |
| clonidină   | scăderea efectului anti-hipertensiv  | ?   |
| guanetidină   | scăderea efectului anti-hipertensiv  | inhibarea captării în terminațiile simpatice                    |
| IMAO  | hiperpirexie, convulsii  | ?   |
| simpatomimetice   | crize hipertensive   | inhibarea captării noradrenalinei                               |
| <i>Diazepam</i> cu:<br>alcool   | creșterea efectului depri-mant central                                       | adiție  |

TABELUL XXXIII (continuare)

| 1  | 2   | 3  |
|--|---|--|
| <i>Haloperidol</i> cu:<br>litium   | creșterea toxicității halo-<br>peridolului  | ?  |
| metildopa  | creșterea toxicității halo-<br>peridolului  | ?  |
| <i>IMAO</i> cu:<br>antidepresive triciclice<br>hipoglicemiant  | hiperpirexie, convulsii<br>creșterea efectului hipo-<br>glicemiant                      | ?<br>?   |
| levodopa   | crize hipertensive  | creșterea depozitelor, eli-<br>berarea dopaminei și nor-<br>adrenalinei            |
| petidină (morfinice)   | hipertensiune, hipotensiune,<br>comă  | inhibarea metabolizării pe-<br>tidinei, fenomene adre-<br>nergice?                 |
| simpatomimetice  | crize hipertensive  | creșterea depozitelor, eli-<br>berarea dopaminei și nor-<br>adrenalinei            |
| tiramină (în alimente,<br>bere, vin)   | crize hipertensive  | inhibarea metabolizării ti-<br>raminei, creșterea elibe-<br>rării de noradrenalină |
| <i>Meprobam</i> cu:<br>alcool — intoxicație<br>cronică<br>— intoxicație<br>acută                                     | scăderea efectelor sedati-<br>ve<br>creșterea efectelor depri-<br>mante centrale        | creșterea metabolizării<br>adiție, scăderea metaboli-<br>zării                     |
| <i>Litiu</i> cu:<br>diuretice (cu excepția d.<br>antialdosteronice)<br>haloperidol                                   | creșterea toxicității litiu-<br>lui<br>creșterea toxicității halo-<br>peridolului       | micșorarea excreției rena-<br>le<br>?  |
| metildopa  | creșterea toxicității litiu-<br>lui   | ?  |
| <i>Fenotiazine</i> cu:<br>alcool, anestezice genera-<br>le, barbiturice și alte<br>hipnotice, opioide<br>guanetidină | creșterea efectelor depri-<br>mante centrale<br>scăderea efectului anti-<br>hipertensiv | sinergism<br>blocarea captării guaneti-<br>dinei în terminațiile sim-<br>patice    |
| levodopa   | scăderea efectului levo-<br>dopei   | blocarea receptorilor do-<br>paminergici   |
| <i>Salicilați</i> cu:<br>alcool<br>anticoagulante orale  | sîngerări digestive<br>creșterea efectului anti-<br>coagulant?                          | adiție<br>inhibarea funcțiilor pla-<br>chetare                                     |
| fenitoină  | creșterea toxicității feni-<br>toinei   | deplasare de pe proteine   |
| hipoglicemiant   | creșterea efectului hipo-<br>glicemiant   | deplasare de pe proteine,<br>adiție  |
| metotrexat   | creșterea toxicității me-<br>totrexatului   | deplasare de pe proteine   |
| probenecid   | scăderea efectului urico-<br>zuric  | ?  |
| spironolactonă   | scăderea natriurezei  | ?  |



TABELUL XXXIII (continuare)

| 1  | 2   | 3   |
|--|---|---|
| <i>Simpatomimetice</i> cu:<br>antidepresive triciclice<br><br>antihipertensive<br><br>ciclopropan, halotan și al-<br>te anestezice halogenate<br>digitalice<br>IMAO<br><br><i>Tiroidă, hormoni tiroidieni</i><br>cu:<br>anticoagulante orale | crize hipertensive<br><br>scăderea efectului anti-<br>hipertensiv<br><br>aritmii cardiace<br><br>aritmii cardiace<br>crize hipertensive<br><br>creșterea efectului anti-<br>coagulant | inhibarea captării nora-<br>drenalinei<br>antagonism, inhibarea cap-<br>tării noradrenalinei în<br>terminațiile simpatice<br>adiție?<br><br>adiție<br>creșterea depozitelor, eli-<br>berarea noradrenalinei<br><br>creșterea catabolizării fac-<br>torilor coagulării |

arteriale. Hidralazina provoacă scădere tensională prin vasodilatație directă, dar aceasta determină o reacție simpatică cu tahicardie, creșterea secreției de renină și reținerea de sare și apă, care apar ca efecte nedorite, tinzând să anuleze efectul antihipertensiv. Asocierea propranololului și diureticului adaugă un efect hipotensiv propriu acestor substanțe și combate tahicardia, hiperreninemia și retenția hidrosalină.

Alte situații de sinergism sau antagonism se datoresc unor modificări ale compoziției mediului intern, care schimbă reactivitatea tisulară. Diureticele, de exemplu, administrate în doze mari, potentează efectul tonicardiacelor asupra automatismului ectopic; consecutiv crește riscul aritmiilor, care pot îmbrăca forme grave. Fenomenul se explică prin hipokaliemia generată de diureza excesivă.

### BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- \* \* \* — Adverse interactions of drugs, *Medical Letter*, 1977, 19, 2, 5; BIRKETT D. J., POND S. M. — Metabolic drug interactions, *Med. J. Austral.*, 1975, 1, 687; COHEN S. T., ARMSTRONG M. F. — Drug interactions, Ed. Williams Wilkins, Baltimore, 1974; CLUFF L. E., PETRIE J. C. — Clinical effects of interactions between drugs, *Excerpta Medica*, Amsterdam, 1974; GRAHAME-SMITH D. G. (sub red.) — Drug interactions, Ed. Macmillan, Londra, 1977; GRINGAUZ A. — Drugs, Ed. Mosby, St. Louis, 1978, p. 89—302; HARTSHORN E. A. — Handbook of drug interactions, Drug Intell. Publ., Hamilton (III), 1973; MANOLESCU EM., MANOLESCU A. — Implicații ale fenomenului de inducție enzimatică în practica pediatrică, *Produse Farmaceutice*, 1972, 5; PRESCOTT L. F. — Clinical important drug interactions, în „Drug treatment“ (sub red. Avery G. S.), Adis Press, Sydney, 1978, p. 193—213; \* \* \* Schémas pour l'administration intra-veineuse des médicaments, *Ars Medici*, 1977, 32, 19, 1545 și *Perspectives on Medicine in Society*, 1977, 1, 30; STĂNESCU V., SAVOPOL E. — Incompatibilități medicamentoase, Ed. medicală, București, 1980; SWIDLER G. — Handbook of drug interaction. Ed. Wiley, New York, 1971.

## 7. INTRODUCEREA MEDICAMENTELOR NOI ÎN TERAPEUTICĂ, EVALUAREA EFICACITĂȚII ȘI SECURITĂȚII MEDICAMENTELOR

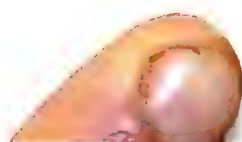
Creșterea considerabilă a numărului de substanțe cu perspective de utilizare terapeutică a pus, în mod acut, problema realizării unor studii riguroase la animalele de laborator și la om. Probele pe care trebuie să le treacă un medicament nou sînt foarte severe. Actualmente din circa 100 de compuși noi, experimentați pe animale, unul singur are șanse să ajungă la testarea clinică, iar din 45 de compuși evaluați clinic, unul singur va ajunge, cu probabilitate, medicament. În plus, dintre cele 200—400 de preparate noi (medicamente unice sau asociații), introduse anual în circuitul farmaceutic pe plan mondial, puține rezistă la proba timpului.

Reglementările oficiale, care în trecut se limitau la controlul calității preparatelor medicamentoase, cuprind actualmente referiri privind evaluarea preclinică și clinică a medicamentului nou, ca și urmărirea eficacității și securității medicamentelor pe tot timpul folosirii lor. S-au dezvoltat metode de testare toxicologică și de stabilire a raportului între beneficiul terapeutic și riscul de reacții adverse, a fost precizată metodologia studiului clinic controlat. Implicațiile socio-economice ale problemicii medicamentului, necesitatea folosirii raționale a mijloacelor chimice de profilaxie și tratament preocupă astăzi nu numai specialiștii, ci întreaga colectivitate, fiind de domeniul politicii de stat. Interrelațiile între producător (industria chimico-farmaceutică), cei care recomandă și prepară (medici și farmaciști) și cei care folosesc medicamentul sînt armonizate pe linie de stat, astfel încît populația să dispună, în condiții avantajoase, de preparate farmaceutice de calitate.

### 7.1. EVALUAREA PRECLINICĂ A MEDICAMENTELOR

Evaluarea preclinică, la animalele de laborator, se face folosind teste calitative, în vederea decelării acțiunilor farmacologice de interes și teste cantitative, în vederea determinării potenței și toxicității prin mijlocirea relațiilor doză-efect.

În faza de început se procedează la *screening-ul farmacologic* (de la termenul englez *to screen* = a trece prin sită), prin care se stabilește dacă





CERCETĂRILE NECESARE PENTRU INTRODUCEREA  
IN TERAPEUTICĂ A UNUI MEDICAMENT NOU

**SUBSTANȚA ACTIVĂ.** Cercetări experimentale la animale de laborator: farmacodinamie, farmacotoxicologie (inclusiv teratogenitate, mutagenitate, cancerogeneză), farmacocinetică. Cercetări fizico-chimice: conținut, proprietăți fizico-chimice, identitate, puritate, stabilitate

**AUXILIARELE.** Cercetări experimentale la animale de laborator: farmacodinamie, toxicologie (toxicitate acută, toxicitate a dozelor repetate, teratogenitate), efect asupra absorbției. Cercetări fizico-chimice: conținut, proprietăți fizico-chimice, identitate, puritate, stabilitate

**FORMA FARMACEUTICĂ.** Cercetări farmaceutice: compatibilitate, eliberare, stabilitate, toleranță, aspect și palatibilitate etc.

**MATERIALUL PENTRU AMBALAJ.** Teste microbiologice, compoziție, puritate, compatibilitate farmaceutică și cu uzul terapeutic

**MEDICAMENTUL FINIT.**

Cercetări de farmacologie clinică și terapeutică: farmacodinamie, farmacocinetică, eficacitate terapeutică, reacții adverse, interacțiuni.

Cercetări farmaceutice: uniformitatea conținutului, stabilitate

compuși de cercetat au sau nu anumite acțiuni. *Screening-ul simplu* constă în utilizarea a unul sau două teste simple, care permit descoperirea substanțelor ce au o anumită acțiune. Dacă se investighează o serie nouă de compuși de origine naturală sau de sinteză, despre care nu există informații preliminare, se procedează la *screening-ul orb*. Această tehnică, care folosește baterii de teste simple, permite definirea rapidă și economică, dar aproximativă, a profilului farmacologic general al substanțelor cercetate și arată dacă acestea prezintă sau nu interes. Dacă se investighează o substanță nouă de un anumit tip, sau se urmăresc anumite efecte farmacologice la o grupă de compuși, este necesară efectuarea unui *screening programat*, cuprinzând o baterie de teste relativ riguroase, orientate spre profilul farmacologic corespunzător; programul poate include și metode semicantitative pentru cercetarea operativă a substanțelor care prezintă interes sau pentru compararea acestora cu medicamente cunoscute, ca și teste indicative pentru reacțiile adverse potențiale.

După terminarea *screening-ului*, substanțele cu perspective de utilizare terapeutică se supun unor teste cantitative. Prin acestea se determină relațiile între doza sau concentrația de medicament și efectul farmacologic produs. Consecutiv este stabilită potența, eventual se compară potențele a 2 sau mai multe substanțe. Testele de toxicitate constau în stabilirea toxicității acute, subacute și cronice (inclusiv a riscului teratogen). Pentru stabilirea dozei letale se măsoară răspunsul cuantitativ corespunzător, înregistrând procentajul de letalitate pentru diferite doze.

Pentru substanțele care prezintă interes se fac și *cercetări farmacocinetice* orientativ, privind absorbția, distribuirea, metabolizarea și eliminarea din organism.

*Reglementările din țara noastră* prevăd cercetări preclinice de farmacodinamie, farmacocinetică și toxicologie. *Cercetările farmacodinamice* trebuie să evidențieze efectele farmacodinamice asupra animalelor sănătoase (pe organismul întreg și pe organe izolate), efectele farmacoterapeutice (pe modele patologice experimentale) și să precizeze mecanismele de acțiune. *Cercetările farmacocinetice* au drept obiective determinarea concentrațiilor sanguine după doze unice, stabilirea vitezei și proporției de absorbție, măsurarea timpului de înjumătățire plasmatic, cercetarea capacității de legare de proteinele serice și a distribuției în organism, a biotransformării (inclusiv inducția enzimatică), a căilor și vitezei de eliminare, a cineticii dozelor repetate, a relațiilor concentrație-acțiune. *Studiile toxicologice* au ca scop determinarea toxicității acute și cronice, a toleranței locale, a unor proprietăți toxice speciale (alterarea capacității de reproducere, teratogenitatea, modificările perinatale, mutagenitatea, cancerogenitatea, dezvoltarea dependenței — după caz). Pentru determinarea toxicității acute — DL 50 — se utilizează cel puțin 2—3 specii de animale de laborator (dintre care una nerozătoare), substanța de cercetat administrându-se pe cel puțin 2 căi, dintre care una preconizată a fi folosită la om; animalele se observă timp de 7—14 zile. Toxicitatea cronică se determină numai pentru substanțele care s-au dovedit promițătoare, în urma studiilor farmacodinamice și de toxicitate acută. Se administrează 3 doze (cea mai mare reprezentând jumătate din DL 50, cea mai mică 1/20 din DL 50), pe o durată cuprinsă între 2 săptămâni și 6—12 luni, în funcție de timpul de administrare, presupus în condiții terapeutice, la om. Animalele se urmăresc la intervale de 1—3 zile, se efectuează periodic analize de laborator, iar la sfârșit se face autopsia completă, cu examene histologice.

## 7.2. EVALUAREA CLINICĂ A MEDICAMENTELOR NOI

Datele obținute la animalele de laborator permit orientarea cercetării la om, dând indicații asupra dozajului, eficacității clinice, reacțiilor adverse și indicelui terapeutic. Există însă deosebiri, care pot fi importante, în reactivitatea farmacodinamică și comportarea farmacocinetică a omului, față de animale. Omul este caracterizat printr-un comportament complex, răspunsul la medicament fiind rezultatul unor interacțiuni complicate între medicament și țesut, individualitatea biochimică și psihică, mediul înconjurător, inclusiv mediul social. În plus, patologia umană are particularități neîntâlnite la animale; efectele substanțelor medicamentoase asupra unor simptome ca greața, prurit, anxietatea, depresia și asupra majorității bolilor dermatologice sau neuropsihice nu pot fi evaluate decât în clinică. Dimensiunile omului și capacitatea lui de a coopera fac din acesta un subiect deosebit de avantajos pentru cercetare, dar aspectele morale, legale, sociale și economice, ca și caracteristicile psihicului uman, impun limite planului experimental. Bolnavii nu reprezintă unități identice, bolile se dezvoltă pe terenuri variate, au vechime



diferită, sînt mai mult sau mai puțin complicate, au evoluții diverse, prognosticul lor poate fi benign sau grav. Toate acestea fac necesară folosirea, în cercetarea farmacologică la om, a unei metodologii specifice, deosebită de cea utilizată la toate celelalte specii animale.

Evaluarea clinică a medicamentului nou are caracter prospectiv și presupune o calificare prealabilă riguroasă. Planul cercetării pornește de la indicațiile furnizate de studiile făcute la animalele de laborator. Cercetarea la om se desfășoară în mai multe etape (sau faze), deosebite metodologic. Diferitele clasificări ale acestor etape, recomandate de O.M.S. sau prevăzute în reglementările oficiale ale diverselor țări, sînt în mare parte asemănătoare. În general se apreciază că planul nu trebuie să fie rigid, etapele fiind deseori întrepătrunse și făcînd apel la completări ale experimentării pe animale.

În țara noastră se prevăd 3 etape ale evaluării clinice, în vederea înregistrării și autorizării medicamentelor noi.

### 7.2.1. ETAPA I A EVALUĂRII CLINICE

Etapa I, de *farmacologie clinică umană*, constă în studierea activității biologice și a proprietăților farmacocinetice, în tatonarea dozelor active și a limitelor de securitate. Cercetarea se face pe un număr mic de voluntari sănătoși sau pe anumite categorii de bolnavi (cu stare generală bună, de preferință din categoria celor care ar putea beneficia de efectul medicamentului). Se exclud din lot femeile gravide, copiii, bătrînii, bolnavii cu insuficiență renală sau hepatică. Investigarea se face în condiții de spitalizare, cu cea mai mare prudență, de către sau sub supravegherea directă a unui farmacolog clinic. Se urmăresc eventualele fenomene toxice pe termen scurt, se începe studiul proprietăților farmacocinetice (absorbție, difuziune, concentrație plasmatică, timp de înjumătățire, metabolism, excreție), sînt evaluate efectele farmacologice și mecanismul acestora, se stabilesc calea de administrare și intervalul dintre doze, care vor fi folosite în etapa a II-a.

Se începe prin administrarea de doze foarte mici ( $1/10$  din  $DL_{10}$  sau  $1/3$  din doza maximă suportată de specia animală cea mai sensibilă, sau mai puțin), care se cresc progresiv, la început repede, apoi lent (pe măsura apropierii de doza semnalată ca toxică pentru animalele de laborator). Fiecare experiență înregistrează un rezultat individual, trecerea la următoarea fiind dependentă de acesta. Fiecare parametru — doze, căi de administrare, interval între doze, forme farmaceutice etc. — se evaluează asupra 3—6 persoane.

### 7.2.2. ETAPA A II-A A EVALUĂRII CLINICE

Etapa a II-a constă în *primele încercări terapeutice*. Cercetarea urmărește confirmarea efectului farmacologic presupus ca util, la bolnavi al căror diagnostic pretează la aceasta — de exemplu reumatici pentru efectul antiinflamator, bolnavi cu dureri postoperatorii pentru efectul analgezic, bolnavi cu hipertensiune arterială esențială pentru efectul

antihipertensiv etc. Sînt studiate relațiile doză-efect, respectiv se stabilesc dozele optime în tratament de scurtă durată, ca și desfășurarea efectului în timp. Sînt continuate investigațiile de farmacocinetică clinică, urmărind relația între efect și concentrațiile plasmatice, cinetica dozelor multiple, modificarea cineticii de către diferite stări patologice. Se consemnează eventualele reacții adverse, încercînd evaluarea raportului beneficiu/risc terapeutic. De asemenea se urmăresc interacțiunile medicamentoase de presupus.

Studiul se efectuează pe loturi omogene de bolnavi, de preferință spitalizați. Numărul subiecților necesari este relativ mic (12—50); el poate fi stabilit pe parcurs, pe măsura înregistrării rezultatelor pozitive, pentru a evalua un anumit grad de eficacitate, cu o anumită precizie (se folosesc tabele speciale). Cercetarea necesită colaborarea farmacologilor, clinicienilor și a unui statistician. Criteriile de apreciere trebuie să aibă, în măsura posibilului, un caracter obiectiv.

### 7.2.3. ETAPA A III-A A EVALUĂRII CLINICE, STUDIUL TERAPEUTIC CONTROLAT

Etapa a III-a constă în *studiul terapeutic controlat*, adică în evaluarea comparativă a eficacității și securității medicamentului, care a trecut, cu succes, probele primelor 2 etape.

Studiul controlat implică comparația simultană a substanței de cercetat cu o altă substanță, placebo sau medicament de referință. În acest fel poate fi stabilită ponderea reală a factorilor farmacologici urmăriți și aceea a unor factori neesențiali, întâmplători, care pot influența, interferînd rezultatele.

#### TABELUL XXXV STUDIUL TERAPEUTIC CONTROLAT — ELEMENTE DE PROTOCOL

*Studiul terapeutic controlat:* evaluarea comparativă a eficacității și securității unui medicament.

1. *Obiectivele evaluării:* dacă medicamentul este eficace, care este eficacitatea comparativ cu alte medicamente cunoscute, incidența reacțiilor adverse.
2. *Tipul de studiu:* comparație cu un placebo sau medicament de referință, deschis sau orb (simplu sau dublu-orb).
3. *Bolnavii de cercetat:* criteriile de includere și excludere din cercetare; numărul necesar.
4. *Repartizarea bolnavilor:* loturi comparative, perechi potrivite, încrucișare, studiu secvențial; randomizare.
5. *Indicii folosiți:* indici subiectivi și obiectivi, cuantificare, înregistrare în timp.
6. *Modul de înregistrare și raportare a rezultatelor:* fișe-tip de raportare.
7. *Modalitățile de prelucrare statistică.*
8. *Organizarea generală a cercetării.*



Abordarea cercetării clinice controlate presupune formarea unui colectiv, care să cuprindă un farmacolog, clinicianul de specialitatea corespunzătoare și un statistician. Aceștia stabilesc un plan foarte precis al cercetării, operațiune indispensabilă, care marchează, încă înainte de începerea investigării, calitatea acesteia.

Pentru ca o comparație să fie corectă, bolnavii cuprinși în studiu trebuie să fie, în limitele posibilului, similari (deci comparabili). Aceasta obligă la stabilirea prealabilă a *criteriilor de admitere și de excludere* din studiu. Primul element care trebuie precizat este boala tratată, definind exact entitatea nosologică, stabilind, când este cazul, condiții de etiologie, durată a afecțiunii, tip anatomopatologic, imagine radiologică, prezența unui germen etc. De asemenea trebuie avute în vedere toate variabilele cunoscute — vîrstă, sex etc. — care pot influența rezultatele dacă sînt repartizate inegal. Criteriile de excludere din lot trebuie să fie riguroase, deși nu excesiv de severe (pentru a nu micșora prea mult numărul bolnavilor). Este necesar să se acorde o atenție mare contraindicațiilor tratamentului propus. O condiție importantă este aceea ca bolnavii să colaboreze cu medicul, altfel rezultatele nu vor fi corecte. Neselecționarea judicioasă viciază rezultatele, le face nereproductibile, face ca un număr mare de bolnavi să iasă din lot pe parcursul cercetării.

În planificarea studiului controlat trebuie stabiliți *termenii comparației*. Bolnavii martor pot primi un placebo sau un medicament de referință. Compararea cu un placebo este indicată atunci când substanța cercetată are o activitate moderată sau slabă sau/și când lipsesc criterii obiective de apreciere a eficacității — de exemplu, în cazul tranchilizanțelor sau al antianginoaselor. Când medicamentul investigat este foarte activ, când există criterii obiective de apreciere a eficacității, utilizarea pentru comparație a placebo-ului nu este recomandabilă. Trebuie avute în vedere și limitările de ordin etic în folosirea substanțelor inactive: bolile grave, situațiile acute care primejduiesc viața, afecțiunile care impun tratament medicamentos continuu, cele care nu permit lipsirea bolnavilor de o medicație eficace.

Atunci când studiul controlat urmărește răspunsul la întrebarea dacă substanța cercetată este mai eficace sau nu decît alte modalități terapeutice existente, ca și ori de cîte ori nu este recomandabilă utilizarea placebo-ului, comparația se face cu un *medicament de referință*, ales dintre substanțele bine cunoscute ca eficace în situația clinică respectivă. Medicamentul de referință trebuie să corespundă efectului urmărit și să fie asemănător substanței noi investigate, în acest fel comparația fiind validă și adecvată.

Comparația între substanța de cercetat, pe de o parte, și placebo sau medicamentul de referință, pe de altă parte, se poate face *deschis, simplu-orb* sau *dublu-orb*. În studiul deschis bolnavii și medicul cunosc tratamentele administrate. Metodele oarbe se folosesc atunci când probabilitatea interferențelor de ordin psihologic este mare. În studiul simplu-orb medicul cunoaște identitatea celor două (sau mai multe tipuri de tratament), dar bolnavii nu o cunosc. Studiul dublu-orb prevede ca nici bolnavii, nici medicul curant, să nu cunoască identitatea tratamentelor, care sînt repartizate de o a treia persoană, de obicei farmacologul. Metoda



dublu-orb anulează factorul de eroare derivat din componenta de efect placebo, eventualele influențe de ordin psihic fiind distribuite în mod egal între loturile de cercetare.

O importanță deosebită pentru corectitudinea comparației o are *distribuirea bolnavilor* în loturile de cercetare, astfel încât acestea să fie cât mai asemănătoare. Pentru aceasta este necesară repartizarea egală a variabilelor, nu numai a celor cunoscute, ci și a celor necunoscute (inclusiv variația biologică), care ar putea influența rezultatele. Distribuția uniformă poate fi asigurată numai prin *randomizare*, adică prin stabilirea întâmplătoare, încă înaintea începerii experimentării, a repartizării fiecărui bolnav într-un lot sau altul. Randomizarea se face prin tragere la sorți, sau prin folosirea unor tabele de numere întâmplătoare. Fiecare dintre persoanele cuprinse în studiu este numerotată și repartizată dinainte unui tip de tratament, primind medicația corespunzătoare numărului respectiv. Codul randomizării trebuie să rămână secret pînă la prelucrarea finală a rezultatelor.

Proiectul de experimentare trebuie să precizeze *tipul de organizare a loturilor de cercetare*: perechi potrivite, grupe comparative, încrucișare, cercetare secvențială. *Perechile potrivite* se obțin prin cuplarea a cîte doi bolnavi, astfel încît fiecare pereche, ale cărei unități primesc unul sau altul din tratamente, să cuprindă bolnavi cît mai asemănători (ca sex, vîrstă, formă de boală etc.). Dezavantajul acestei metode constă în faptul că bolnavii nu pot fi perfect identici; de asemenea este dificil de a forma perechi potrivite atunci cînd bolnavii nu sînt de la început la dispoziția cercetătorului. *Grupurile comparative*, destinate celor două (sau mai multe) tratamente, sînt mai ușor de realizat. Numărul bolnavilor trebuie să fie suficient de mare pentru a asigura repartizarea egală a variabilelor necunoscute între grupe. *Incrucișarea* constă în administrarea tratamentelor alternativ, aceluiași bolnav, care primește de exemplu substanța A apoi B, încrucișat cu un alt bolnav, care primește cele două substanțe în altă succesiune — respectiv B, A. În aceste condiții fiecare bolnav este propriul său martor, ceea ce este deosebit de avantajos. Eventualele interacțiuni între cele 2 medicamente, ca și influențele psihice reziduale, pot fi evitate prin intercalarea unei pauze de cîteva zile (sau mai mult, după caz) între tratamente. Tipul încrucișat de proiect experimental poate fi aplicat numai în acele boli în care simptomele revin la valoarea lor inițială după terminarea administrării fiecărui tratament. În cazul *investigării secvențiale*, numărul bolnavilor nu este stabilit de la început, cercetarea fiind continuată pînă cînd rezultatele devin concludente. Se stabilește un criteriu de apreciere comparativă de tip preferențial. Observațiile se fac împerecheat, marcînd de fiecare dată superioritatea unuia sau celuilalt dintre tratamente. Un tip special de înregistrare grafică a preferințelor permite oprirea studiului atunci cînd se poate afirma, cu un anumit grad de semnificație statistică, că unul dintre tratamente este superior celuilalt, sau că acestea nu se deosebesc între ele.

*Criteriile de apreciere* a eficacității sau a reacțiilor adverse trebuie stabilite precis înainte de începerea cercetării. Este necesar ca, în măsura posibilității, pe lîngă indicii subiectivi, să fie aleși indici obiectivi, cuantificabili, care să permită exprimarea cifrică și evaluarea statistică. Modalitățile de măsurare, riguros standardizate, trebuie să fie fidele, stabile



în timp, sensibile și valide. Măsurarea trebuie făcută mereu de către aceeași persoană, pentru a evita variațiile interpersonale, care pot fi uneori considerabile. Când bolnavii trebuie să răspundă la o întrebare, aceasta se formulează într-un mod standard, pentru a evita influențele subiective.

Măsurarea și înregistrarea rezultatelor se face la termene dinainte stabilite. Rezultatele se trec pe fișe-tip. În final, datele se prelucerează statistic, stabilindu-se semnificația diferențelor care există între tratamente.

#### 7.2.4. CONDIȚIILE ETICE ALE EXPERIMENTĂRII CLINICE

Privită sub aspect etic, investigarea clinică a medicamentelor se face spre beneficiul bolnavilor cuprinși în cercetare și/sau spre beneficiul ulterior al multor alți bolnavi, care vor avea la dispoziție modalități eficiente de tratament.

În toate fazele sale de desfășurare, cercetarea de farmacologie clinică trebuie condusă după reguli etice stricte, cu toate precauțiile medico-legale de rigoare. *Codul de la Nürenberg*, statuat după cel de-al doilea război mondial (cu ocazia judecării unor medici naziști, criminali de război), prevede două condiții principale pentru experimentare: consimțământul bolnavului și lipsa de nocivitate a tratamentului.

*Declarația Adunării Medicale Mondiale* (Helsinki, 1964, Tokyo, 1975) cuprinde o serie de prevederi cu caracter etic (dar fără valoare legală), privind cercetarea biomedicală efectuată asupra omului. În această declarație se arată:

##### I. PRINCIPII DE BAZA

1. Cercetarea bio-medicală efectuată asupra ființelor umane trebuie să fie conformă principiilor științifice general recunoscute și trebuie să se bazeze pe o experimentare realizată în laborator și asupra animalului, executată în mod adecvat, ca și pe o cunoaștere aprofundată a literaturii științifice.

2. Proiectul și execuția fiecărei faze a experimentării efectuate asupra ființei umane trebuie să fie clar definite într-un protocol experimental, care trebuie supus unui comitet independent, desemnat special în acest scop, pentru avizare și sfaturi.

3. Experiența asupra ființei umane trebuie efectuată de către persoane calificate din punct de vedere științific și sub supravegherea unui clinician competent. Responsabilitatea față de subiectul experimentării trebuie să revină întotdeauna unei persoane calificate din punct de vedere medical și nu poate reveni niciodată subiectului însuși, chiar dacă și-a dat consimțământul.

4. Experiența nu poate fi încercată în mod legitim decât dacă importanța scopului urmărit este în raport cu riscul suportat de către subiect.

5. Înainte de a întreprinde o experiență este necesară evaluarea îngrijită a riscurilor și avantajelor previzibile pentru subiect și pentru alții.



Interesele subiectului trebuie să prevaleze întotdeauna față de cele ale științei sau ale societății.

6. Dreptul subiectului de a-și ocroti integritatea și viața particulară trebuie întotdeauna respectat. Trebuie luate toate precauțiile pentru a reduce repercusiunile studiului asupra integrității fizice și mintale a subiectului sau asupra responsabilității sale.

7. Un medic nu trebuie să întreprindă un proiect de cercetare decât dacă apreciază că este în măsură să prevină riscurile potențiale. Un medic trebuie să oprească experiența dacă riscurile ajung să depășească beneficiile scontate.

8. În legătură cu publicarea rezultatelor cercetării, medicul trebuie să vegheze pentru ca exactitatea rezultatelor să nu fie afectată. Rapoartele asupra unei experimentări care nu este conformă principiilor enunțate în această declarație nu trebuie publicate.

9. În cazul oricărei cercetări asupra omului, subiectul eventual va fi informat în mod potrivit asupra obiectivelor, metodelor, beneficiilor scontate, ca și asupra riscurilor potențiale ale studiului și neplăcerilor care ar putea rezulta pentru el. El va trebui de asemenea informat că este liber să revină asupra consimțământului oricând. Medicul va trebui să obțină consimțământul liber și informat al subiectului, de preferință în scris.

10. Atunci când solicită consimțământul informat al subiectului asupra proiectului de cercetare, medicul va trebui să ia precauții particulare dacă subiectul se găsește, față de el, într-o situație de dependență, sau dacă își dă consimțământul fiind constrins. În acest caz este preferabilă solicitarea consimțământului de către un medic neangajat în experiența respectivă și care să fie complet străin relației medic-subiect.

11. În caz de incapacitate legală și mai ales dacă este vorba de un minor, consimțământul va trebui solicitat reprezentantului legal, ținând seama de legislațiile naționale. În cazul când o incapacitate fizică sau mentală face imposibilă obținerea unui consimțământ informat, autorizația rudelor apropiate responsabile înlocuiește, sub aceeași rezervă, pe aceea a subiectului.

12. Protocolul cercetării va trebui să cuprindă întotdeauna o declarație privind considerațiile etice implicate în această cercetare și va trebui să indice că principiile enunțate în declarație sînt respectate.

## II. CERCETAREA MEDICALĂ ASOCIATĂ CU ÎNGRIJIRILE MEDICALE (cercetarea clinică)

1. Atunci când tratează un bolnav, medicul trebuie să fie liber să recurgă la o metodă nouă de diagnostic sau terapeutică dacă consideră că aceasta oferă o speranță de salvare a vieții, restabilirea sănătății sau ușurarea suferințelor bolnavului.

2. Medicul va trebui să cîntărească avantajele potențiale a unei metode noi în raport cu metodele curente de diagnostic și de terapeutică, cele mai bune.

3. În cazul oricărui studiu clinic — cu sau fără grup martor — bolnavul va trebui să beneficieze de cele mai bune mijloace diagnostice și terapeutice disponibile.



4. Refuzul bolnavului de a participa la un studiu nu va trebui, în nici un caz, să afecteze relațiile existente între medic și bolnav.

5. Dacă medicul consideră că este esențial să nu ceară consimțământul informat al subiectului, motivele specifice ale acestei propuneri vor trebui cuprinse în protocolul de experimentare avut în vedere, transmis în prealabil unui comitet independent, după procedura prevăzută mai sus (I, 2).

6. Medicul nu poate asocia cercetarea bio-medicală cu îngrijirile medicale, în vederea obținerii de cunoștințe medicale noi, decât în măsura în care această cercetare bio-medicală este justificată printr-o utilitate diagnostică sau terapeutică potențială față de bolnav.

În țara noastră „*Legea privind asigurarea sănătății populației*” cuprinde un capitol asupra cercetării științifice medicale, al cărui conținut dovedește o înaltă ținută etică. Se prevede că cercetarea medicală are drept obiective aprofundarea cunoașterii fenomenelor biologice legate de adaptarea omului la viața modernă, prevenirea îmbolnăvirilor, frinarea proceselor degenerative ale organismului, prelungirea duratei vieții și a perioadei de activitate a omului, aplicarea de noi metode și tehnici de diagnostic, tratament și recuperare, utilizarea intensivă a resurselor indigene, a plantelor medicinale, a factorilor naturali de cură. Aceste obiective și implicațiile lor etice evidențiază poziția umanistă a politicii noastre sanitare.

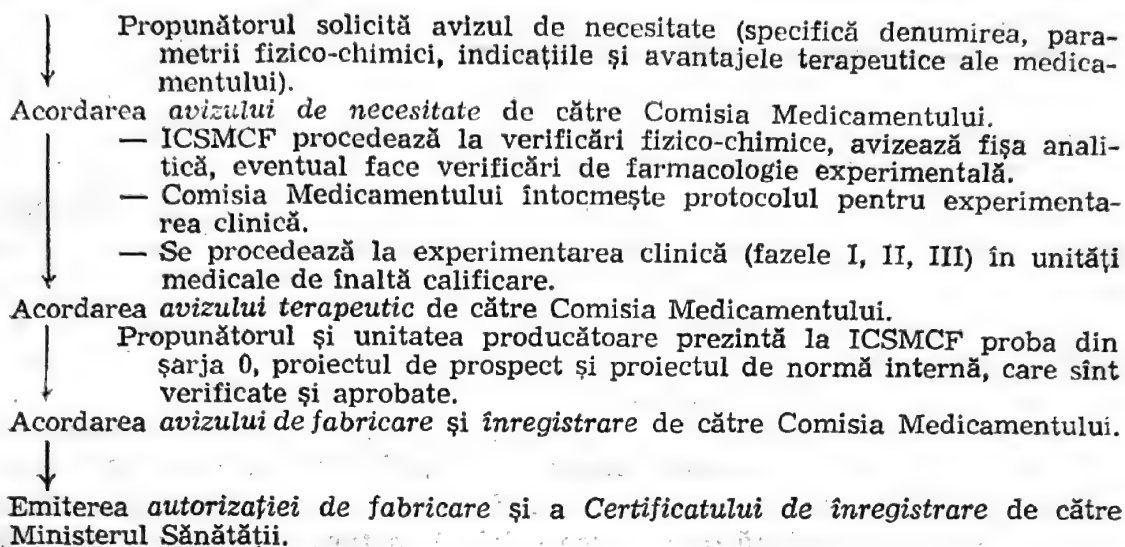
#### 7.2.5. REGLEMENTĂRILE PRIVIND INTRODUCEREA MEDICAMENTELOR NOI

Medicamentele noi (originale sau reproduse), asociațiile medicamentose noi, ca și medicamentele în forme farmaceutice noi, pot fi introduse în terapeutică numai după înregistrarea oficială și autorizarea fabricării. Pentru aceasta, conform reglementărilor din țara noastră, este obligatorie obținerea — în etape — a avizului de necesitate, avizului terapeutic și avizului de fabricare și înregistrare.

În cazul medicamentelor noi, originale, cererea pentru *avizul de necesitate* se adresează, de către propunător, *Comisiei Medicamentului* (care este un organ de lucru al Ministerului Sănătății). Această cerere trebuie să cuprindă: denumirea medicamentului, parametrii fizico-chimici care îl caracterizează, indicațiile și avantajele terapeutice. *Avizul de necesitate* odată acordat, se solicită propunătorului probele necesare verificărilor și completarea documentației (inclusiv o fișă analitică). *Institutul pentru Controlul de Stat al Medicamentului și Cercetări Farmaceutice (ICSMCF)* procedează la controlul complex de laborator și avizează fișă analitică, eventual efectuează verificări farmacologice și toxicologice la animale de laborator (atunci când experimentările propunătorului nu sînt concludente). Dacă rezultatele verificărilor sînt corespunzătoare, Comisia Medicamentului întocmește protocolul pentru experimentarea clinică, care se efectuează în unități sanitare de înaltă calificare, indicate în acest scop.

TABELUL XXXVI

ETAPELE PE CARE TREBUIE SĂ LE PARCURGĂ  
UN MEDICAMENT NOU PENTRU A FI INTRODUS ÎN TERAPEUTICA  
(CONFORM REGLEMENTĂRIILOR DIN ȚARA NOASTRĂ)



*Avizul terapeutic* se acordă de către Comisia Medicamentului pe baza rezultatelor favorabile ale evaluării clinice. În continuare, propunătorul, împreună cu unitatea producătoare, prezintă probe din șarja 0, proiectul de prospect și proiectul de normă internă a medicamentului, care sînt verificate de către ICSMCF. Dacă rezultatele verificărilor sînt bune și norma internă este redată în forma finală, Comisia Medicamentului acordă *avizul de fabricare și înregistrare*, iar Ministerul Sănătății emite *autorizația de fabricare și certificatul de înregistrare*, pe care le trimite unității producătoare.

Pentru reproduceri, asocieri medicamentoase și medicamente în forme farmaceutice noi, experimentarea farmacologică preclinică și cercetările clinice se efectuează facultativ, la aprecierea Comisiei Medicamentului.

*Medicamentele străine*, cunoscute și înregistrate în țara de origine, sînt avizate de Comisia Medicamentului pe baza documentației firmelor producătoare, verificate în laboratoarele ICSMCF și experimentate clinic. Produsele aflate în stadiu de cercetare în țara de origine se studiază în același mod ca substanțele originale românești. *Certificatul de înregistrare* este emis de Ministerul Sănătății în urma documentației alcătuite de Comisia medicamentului.

Ministerul Sănătății poate hotărî suspendarea temporară a certificatului de înregistrare a medicamentelor, dacă parametrii din dosarul produsului aprobat inițial au fost schimbați. De asemenea poate dispune radierea și anularea certificatului de înregistrare cînd medicamentul a fost depășit de progresele terapeutice, are eficacitate necorespunzătoare, nu corespunde parametrilor de calitate, prezintă un bilanț beneficiu-risc necorespunzător, sau cînd producătorul solicită oprirea fabricării (după caz).



## 7.2.6. NOMENCLATURA MEDICAMENTELOR

Nomenclatura medicamentelor, prin complexitatea ei formală, oglindește complexitatea problemelor de fond pe care le ridică medicamentul modern.

*Denumirea chimică sistemică*, care redă structura chimică a substanței medicamentoase, este de obicei prea complicată pentru a fi utilizată practic. Se folosesc numele chimice numai pentru unele medicamente cu structură simplă sau relativ simplă.

*Denumirea generică sau comună*, de regulă o prescurtare a denumirii chimice, are caracter oficial. Denumirea generică poate fi internațională sau oficială. *Denumirea internațională (DCI — denominatio communis internationalis)* este propusă sau recomandată de Organizația Mondială a Sănătății (Națiunile Unite). Are drept scop internaționalizarea numelor substanțelor medicamentoase și se folosește în literatura științifică. În lucrarea de față denumirea internațională a fost utilizată preferențial, ori de câte ori a fost posibil. *Denumirea oficială* este cea prevăzută în farmacopee, în cazul țării noastre în Farmacopeea Română (ultima ediție, a IX-a) și reprezintă denumirea oficială în țara respectivă, fiind folosită în farmacie și pentru prescripția magistrală. În Farmacopeea Română multe denumiri corespund celor internaționale. Există și denumiri oficiale care nu figurează în farmacopee, fiind utilizate, în anumite țări, pentru medicamentele aprobate de către comitete de stat, special constituite.

*Denumirea comercială sau înregistrată* (se notează cu indicativul®) este stabilită de firma sau fabrica care a preparat medicamentele și este considerată ca o garanție a calității acestuia. Ea se referă la medicament în forma lui finală, care cuprinde substanța sau substanțele active, prezentate într-o anumită formă farmaceutică. Numele comerciale sînt larg răspîndite și se întrebuintează curent în prescripție. Ele sînt de regulă simple și ușor de memorat, dar nu întotdeauna adecvate, putînd preta la confuzii, chiar la greșeli terapeutice. Numărul mare al denumirilor comerciale străine reprezintă astăzi o dificultate serioasă pentru cunoașterea și recunoașterea medicamentelor. Un exemplu ilustrativ este acidul acetilsalicilic, care figurează în aproape 200 de denumiri comerciale.

## 7.3. STUDIUL ȘI SUPRAVEGHEREA MEDICAMENTELOR DUPĂ INTRODUCEREA ÎN TERAPEUTICĂ

Medicamentele, odată introduse în terapeutică, intră în folosința largă, care permite asamblarea unui număr mare de informații privind eficacitatea terapeutică reală, indicațiile, efectele secundare, interacțiunile medicamentoase. În fapt evaluarea clinică, începută înaintea introducerii în terapeutică, se prelungește pe tot parcursul utilizării în practica clinică, alcătuind o ultimă etapă de studiu a medicamentului — *etapa a IV-a*.



### 7.3.1. PRECIZĂRILE PRIVIND PROPRIETĂȚILE TERAPEUTICE

Numărul mare de observații clinice simple, în condițiile concrete ale practicii medicale, permite extragerea unor fapte reale, cu valoare științifică, care consolidează datele obținute în cursul evaluării mai riguroase, dar cu un oarecare caracter de artificialitate, care caracterizează investigarea dinaintea autorizării medicamentului. Observațiile clinice pot evidenția proprietăți terapeutice originale: exemple sînt proprietățile antiagregante plachetare ale acidului acetilsalicilic, sulfinpirazonei și dipiridamolului, efectul imunomodulator al levamisolului, efectul antihipertensiv al blocantelor beta-adrenergice, care au fost descoperite întîmplător. De asemenea, cercetări clinico-biologice aduc precizări asupra folosirii în condițiile anumitor stări patologice, asupra particularităților de reacție individuală, asupra mecanismului efectelor terapeutice, ca și asupra unor interacțiuni medicamentoase. În ultimii ani au fost inițiate studii controlate cooperative, pe termen lung, cuprinzînd un număr mare de bolnavi, în vederea precizării eficacității comparative a diferitelor medicamente (sau altor tratamente) în profilaxia și tratamentul unor boli de mare importanță socială — diabet, ateroscleroză și accidente vasculare consecutive etc. Asemenea cercetări, foarte pretențioase și costisitoare, au avut rezultate interesante, dar au suscitât numeroase controverse, generate mai ales de dificultăți de ordin metodologic.

### 7.3.2. EVIDENȚIEREA ȘI SUPRAVEGHEREA REAȚIILOR ADVERSE, FARMACOVIGILENȚA

Evaluarea clinică înaintea autorizării medicamentelor noi nu poate rezolva întru totul problema reacțiilor adverse la om, pe de o parte datorită numărului limitat de bolnavi studiați, pe de alta datorită timpului relativ scurt al cercetării. De aceea, reacțiile adverse rare sau cele tardive rămîn, de cele mai multe ori, necunoscute la introducerea unui medicament nou în terapeutică. De aici necesitatea monitorizării reacțiilor adverse pe tot timpul folosirii medicamentelor.

*Farmacovigilența*, acțiune cu caracter internațional inițiată de O.M.S., are drept scop obținerea de indicații sistematice asupra legăturilor de cauzalitate probabile între medicamente și reacțiile adverse, într-o populație. Principalele obiective constau în: decelarea precoce a reacțiilor adverse grave și neașteptate datorită medicamentelor noi, stabilirea frecvenței și gravității reacțiilor adverse, respectiv a riscului terapeutic, studierea mecanismelor și consecințelor reacțiilor adverse, avizarea tehnică prin comisii de experți a măsurilor și reglementărilor necesare, informarea și formarea în domeniul reacțiilor adverse.

O primă modalitate de cunoaștere a reacțiilor adverse constă în comunicarea spontană a acestora. Această *farmacovigilență neorganizată* poate fi importantă prin caracterul de semnal al comunicărilor, dar observațiile sînt de multe ori imprecise, chiar inexacte.



## TABELUL XXXVII

**FIȘA OFICIALĂ PE CARE SE FACE NOTIFICAREA REACȚIILOR  
ADVERSE DE CĂTRE MEDICII PRACTICIENI**

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

FIȘA DE REACȚII ADVERSE<sup>1</sup>

- |   |  |
|---|--|
| 1.1. Unitatea sanitară .....                    | 3.1. Medicamentul (suspectat) <sup>6</sup> ..... |
| 1.2. Serviciul .....                            | 3.2. Forma administrată .....                    |
| 1.3. Medic <sup>2</sup> .....                   | 3.3. Calea de administrare .....                 |
|   | 3.4. Regimul de dozaj .....                      |
|   | ..... o dată ..... în 24 de                      |
| 2.1. Pacientul .....                            | ..... ore.                                       |
| ..... (numele și prenumele)                     | 3.5. Durata administrării (de cînd,              |
| 2.2. Vîrsta ..... 2.3. Sexul <sup>3</sup> ..... | ..... cît și cum) .....                          |
| 2.4. Greutatea .....                            |  |
| 2.5. Starea fiziologică <sup>4</sup> .....      | 3.6. Asocieri de medicamente (care,              |
| 2.6. Diagnosticul bolii <sup>5</sup> .....      | ..... în ce doze și cît timp) <sup>7</sup> ..... |
| .....   | .....  |
| .....   | .....  |
| 2.7. Nr. foi de observație .....                | .....  |

## REAȚIA ADVERSĂ

- 4.1. Data observației și a debutului .....
- 4.2. Unde a apărut?<sup>8</sup> .....
- 4.3. Localizarea reacției<sup>9</sup> .....
- 4.4. S-a mai produs la acest medicament sau alt medicament cu structură asemănătoare? .....
- 4.5. Modificarea reacției la oprirea medicamentului .....
- 4.6. Tratamente anterioare cu același medicament (cînd și cît) .....
- 4.7. Scurtă descriere a reacției<sup>10</sup> .....
- 4.8. Cercetări de laborator (în legătură cu reacția) .....
- 4.9. Evoluția și terminarea reacției .....
- 4.10. Diagnosticul clinic al reacției .....
- 4.11. Tipul de reacție<sup>11</sup> .....
- 4.12. Alte observații .....

Intocmit de medicul .....

Data .....

5.1. Validarea de către Centrul de referință .....

Medicul .....

Data .....

<sup>1</sup> Numai pentru substanța-medicament în doze terapeutice (se exclud toxicele efective, alimentele alterate etc.)

<sup>2</sup> Care a făcut observația.

<sup>3</sup> M sau F.

<sup>4</sup> Gravidă (a cita sarcină, perioadă menstruală sau premenstruală), menopauză (de câți ani); convalescență; postoperator (a cita zi); anestezie etc.

<sup>5</sup> Diagnostic complet (de ex.: insuficiență cardiacă; bronșită cronică; emfizem pulmonar; diabet zaharat etc.).

<sup>6</sup> Denumirea de pe ambalaj, firma (sau fabrica), seria, data fabricării și/sau expirării.

<sup>7</sup> Se vor enumera toate asocierile făcute.

<sup>8</sup> În spital, policlinică, la domiciliu, la locul de muncă etc.

<sup>9</sup> Se va menționa, codificat, după cum urmează:

C — cutanată

R — respiratoare

GI — gastro-intestinală

Hm — hematologică

CV — cardiovasculară

Rn — renală

N — neurologică

P — psihică

E — endocrină

Hp — hepatică

G — generalizată

D — diverse alte  
localizări  
cu specifi-  
carea lor)

<sup>10</sup> Debut, tablou clinic, gravitate, durata etc.

<sup>11</sup> a) *Reacție alergică* (diferită de acțiunea farmacologică a medicamentului, apare la cel puțin 5—7 zile după prima expunere la medicament, nu depinde de doză și reapare la readministrarea medicamentului respectiv sau al altora înrudite structural).

b) *Reacție toxică* (tulburare funcțională sau morfologică, prin acțiune nocivă directă a medicamentului asupra diferitelor țesuturi și organe; de obicei apare după administrări repetate).

c) *Dependență psihică* (necesitatea imperioasă de administrare periodică a unui medicament, nemotivată de boală).

d) *Dependență fizică* (necesitatea imperioasă de administrare periodică a unui medicament, nemotivată de boală, și la a cărui suprimare apare sindromul de abstenență).

e) *Intoleranță* (reacție diferită de acțiunea farmacologică a medicamentului, care apare la prima administrare).

f) *Toleranță acută* = *tahifilaxie* (diminuarea efectului terapeutic al medicamentului la repetarea sa în cursul unei zile).

g) *Toleranță cronică* = *obișnuință* (diminuarea efectului terapeutic al medicamentului la repetarea administrării timp îndelungat).

*Farmacovigilența structurată* urmărește științific, într-un cadru organizat, reacțiile adverse la medicamentele în uz. În mod obișnuit sînt luate în considerație efectele nedorite apărute la dozele obișnuite, care necesită un tratament, impun micșorarea dozelor, eventual oprirea medicației sau prefigurează un risc la reluarea acesteia. Relația cauzală medicament-reacție adversă poate fi stabilită considerînd coincidența în timp, dispariția la oprirea administrării medicamentului, reproducerea la reluarea administrării (aceasta este uneori periculoasă), ca și unele examene biologice (de exemplu, prezența anticorpilor specifici în cazul reacțiilor alergice). Uneori sînt necesare studii controlate pentru a aprecia specificitatea, excluzînd componenta psihologică de tip *nocebo*.

*Farmacovigilența structurată* poate avea caracter extensiv sau intensiv. *Farmacovigilența extensivă* înregistrează toate reacțiile adverse, notificate în mod voluntar de către medici, pe măsura apariției lor, în condițiile folosirii obișnuite. Comunicările sînt însă reduse numeric și alea-



torii, ceea ce le conferă un caracter ipotetic. *Farmacovigilența intensivă* folosește tehnici de epidemiologie analitică, urmărind în mod sistematic reacțiile adverse de un anumit tip, într-o anumită populație sau pentru un anumit medicament. Anchetele etiologice se efectuează, de regulă, în condiții de spitalizare. Ele pot fi *prospective* când se urmărește apariția eventuală a reacției adverse la bolnavii sub tratament (de exemplu, apariția ulcerului la bolnavii cărora li se administrează fenilbutazonă) sau *retrospective*, când se investighează dacă bolnavii cu starea patologică suspectată ca reacție adversă au primit un anumit medicament (de exemplu, dacă ulcerorii au fost tratați în prealabil cu fenilbutazonă).

Pe plan organizatoric există un *Centru Mondial de Farmacovigilență* al O.M.S. și *Centre Naționale*. La noi în țară acțiunile de farmacovigilență sînt coordonate și îndrumate de *Comisia Medicamentului*, informînd specialiștii asupra acestora și luînd măsurile care se impun. În teritoriu funcționează *Colective de referință*, în cadrul Institutelor de medicină și farmacie și *Nuclee de farmacovigilență* în cadrul unităților sanitare. Notificarea reacțiilor adverse se face de către medici și practicieni pe o fișă tip — *fișa de reacții adverse*.

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

BAICU G. — Probleme actuale ale informării științifice în domeniul farmaciei și medicamentului, *Practica Farm.*, 1970, 3, 125; BECKETT A. H. — Prescribing and the regulation of formulation, *Post. Grad. Med. J.*, 1974, 50, 125; COX M. — Structuring the therapeutic process, Pergamon Press, Oxford, 1978; DANGOUMAU J. — Pharmacovigilence, în „*Pharmacologie Clinique*”, (sub red. GIROUD J. P.), vol. 1, Exp. Sci. Française, Paris, 1978, p. 198—216; DUMITRESCU S. — Rolul farmacologiei experimentale și relațiile ei cu cercetarea clinică în realizarea medicamentelor noi, *Viața med.*, 1974, 21, 7, 323; DUTESCU D. — Etos în medicină, Ed. medicală, București, 1979; FLAMAND R., SANCHU H. — Méthodologie et stratégie en pharmacologie clinique, în „*Pharmacologie Clinique*” (sub red. GIROUD J. P.), vol. 1, Exp. Sci. Franç., Paris, 1978, p. 22—32; HARRIS E. L., FITZGERALD J. D. — The principles and practice of clinical trials, Ed. Livingstone, Edinburgh, 1970; \* \* \* — Informarea medicală cu privire la medicamente, *Viața med.*, 1971, 18, 13, 578; LAROCHE CL., DETILLEUX M. — Introduction d'un médicament en thérapeutique, în „*Pharmacologie Clinique*” (sub red. GIROUD J. P.), vol. 1, Exp. Sci. Franç., Paris, 1978, p. 3—21; MARCU G., STROESCU V. — Studiu clinic controlat de farmacologie, *Viața med.*, 1978, 25, 1, 41; NEGWER M. — Organisch chemische Arzneimittel und ihre Synonyma, Akademie Verlag, Berlin, 1978; \* \* \* — O.M.S., International drug monitoring: the role of national centres, Technical report series 498, Geneva, 1972; \* \* \* — O.M.S., Clinical pharmacology evaluation in drug control, Regional office for Europe, Copenhagen, 1973; \* \* \* — O.M.S., Le rôle de la pharmacologie clinique dans le contrôle des médicaments, Bureau régional de l'Europe, Copenhagen, 1975; \* \* \* — O.M.S., Le contrôle des médicaments: évaluation en pharmacologie clinique, Bureau régional de l'Europe, Copenhagen, 1975; \* \* \* — O.M.S., Clinical pharmacologic evaluation in drug control, Regional office for Europe, Copenhagen, 1978; \* \* \* — O.M.S., Les services de pharmacologie clinique, Bureau régional de l'Europe, Copenhagen, 1978; \* \* \* — O.M.S., National drug policies, Public health in Europe 12, Regional office for Europe, Copenhagen, 1979; \* \* \* — O.M.S., The selection of essential drugs, Technical report series 641, Geneva, 1979; \* \* \* — O.M.S., Le rôle de la pharmacologie clinique dans le contrôle des médicaments, Rapports et études EURO 13, Bureau régional de l'Europe, Copenhagen, 1980; OPREAN N. — Etica profesională și publicitatea, *Contemporanul*, 23.XII.1977; \* \* \* — *Ordinul Ministerului Sănătății* nr. VI/C<sub>1</sub> — 387/15, sept. 1979, pentru aprobarea metodologiei și etapelor cercetării privind autorizarea fabricării și înregistrarea medicamentelor și produselor biologice de uz uman; \* \* \* — Poziția actuală

a farmacologiei clinice, *Viața med.*, 1970, 17, 7, 290; SCHWARTZ D. — L'Essai thérapeutique chez l'homme, Ed. Flammarion, Paris, 1970; SILVA F. — Locul medicamentului vegetal în terapia modernă, *Practica Farm.*, 1976, 2, 53; STROESCU V. — Farmacologia clinică, *Viața med.*, 1971, 18, 6, 761; STROESCU V. — Efectul placebo și substanțele placebo, *Med. int. (Buc.)*, 1975, 27, 1, 3; STROESCU V. — Realizări în domeniul medicamentului și probleme ale cercetării medicamentelor în perspectivă. Comunicări prezentate la „Primul simpozion al medicamentului românesc”, Ed. medicală, București, 1978, p. 3—7; STROESCU V., DANCIU R. — Studiu privind modul de folosire a medicamentelor într-o clinică medicală și într-o clinică chirurgicală din București, *Med. int. (Buc.)*, 1981, 1, 81; \* \* \* — SYNDICAT NATIONAL de l'industrie pharmaceutique (France) — L'essai clinique contrôlé, *Thérapie*, 1973, 28, 1, 7; VOICULESCU M. — Terapeutica în cadrul cercetărilor clinice (editorial), *Viața med.*, 1972, 19, 3, 97; VOICULESCU M. — Medicament și publicitate (editorial), *Viața med.*, 1974, 25, 4, 145; WALTHER H. — The contribution of clinical pharmacology to development of rational and safe use of medical drugs in G.D.R., *Medicamentum*, 1976, 4, 2; WIEDHAUP K. — La stratégie de la recherche, *Organorama*, 1977, 14, 2, 3.



## 8. DIGITALICELE ȘI ALTE MEDICAMENTE CARE STIMULEAZĂ CONTRACȚIA MIOCARDULUI

O serie de medicamente stimulează contracția miocardului. Acest efect, *inotrop-pozitiv*, poate fi util în situațiile clinice care necesită asistarea pompei cardiace — insuficiență cardiacă, cardiomiopatii idiopatice, stări de supraincărcare cronică a inimii prin presiune sau volum excesive, șoc cardiogen în infarctul acut de miocard, ca și alte stări de insuficiență circulatorie prin deficit de pompă. Principalele medicamente inotrope sînt tonicardiacele, unele amine simpatomimetice și glucagonul, fiecare cu proprietăți caracteristice, care justifică o folosire terapeutică diferențiată.

### 8.1. DIGITALICELE

Digitalicele sau *tonicardiacele* sînt medicamente care stimulează contracția miocardică și deprimă conducerea atrioventriculară, efecte utile terapeutic în insuficiența cardiacă, respectiv în tahiaritmiile supraventriculare.

Principalele digitalice sînt: *digitoxina*, obținută din frunzele de *Digitalis purpurea*, *digoxina*, *lanatozida C* și *deslanozida*, obținute din frunzele de *Digitalis lanata*, *ouabaina* sau *strofantina G* (*G strofantozidă*) și *strofantina K* (*K strofantozidă*), obținute din semințele de *Strophantus gratus*, respectiv *Strophantus Kombé*; *metildigoxina* este un derivat semi-sintetic al digoxinei.

Toate digitalicele au structură *glicozidică*, cuprinzînd un aglicon steroidic (sau genină), legat ozidic, în poziția 3, de un rest glucidic. Proprietățile farmacologice sînt determinate de aglicon, porțiunea glucidică adăugînd unele particularități de solubilitate și de potență. Agliconul steroidic prezintă un ciclu lactonic nesaturat, substituit în poziția 17, care este important pentru acțiuni. De asemenea cuprinde 1—4 grupări oxidril, substituite în diferite poziții; cu cît numărul grupărilor oxidril este mai mare, cu atît molecula este mai polară, respectiv mai puțin liposolubilă, factor determinant pentru comportarea farmacocinetică. Porțiunea glucidică este compusă din 1—4 oze: glucoză sau zaharuri specifice, ca *digitoxoza*, *cimaroza*, *ramnoza*. În forma inițială, așa cum se găsesc în planta

proaspătă, glicozidele au o structură complexă, de exemplu lanatozida C; prin prelucrarea farmaceutică se pierde o parte din porțiunea glucidică, rezultând glicozide mai simple, de exemplu digitoxina sau digoxina.

Acțiunea principală a digitalicelor — *stimularea contracției miocardice* sau *acțiunea inotrop-pozitivă* — se manifestă la nivelul miocardului atrial și mai ales ventricular, constând în creșterea forței și vitezei de contracție. Fenomenul este mai evident în condiții de deficit a pompei cardiace. Studii făcute la om au arătat sporirea vitezei maxime de creștere a presiunii intraventriculare, scăderea duratei contracției izovolumetrice și a duratei ejeției ventriculare, mărirea vitezei maxime de scurtare a fibrelor miocardice.

Efectul stimulant se exercită și asupra musculaturii netede vasculare. Digitalicele produc o *vasoconstricție arterială și venoasă*, modestă pentru dozele obișnuite. Ele cresc rezistența vasculară sistemică și micșorează întoarcerea venoasă la inimă.

Tonicardiacele provoacă rărirea descărcărilor nodului sinuzal, cu *bradicardie* consecutivă — *acțiune cronotrop-negativă*. Pentru dozele terapeutice efectul este de natură vegetativă, parasimpatică, fiind mult atenuat prin administrarea de atropină și lipsind la bolnavii cu transplant de inimă.

Stimularea contracției miocardice, vasoconstricția și rărirea bătăilor inimii se manifestă diferit, după cum funcția inimii este normală sau insuficientă.

Când *inima* este *normală* se produce o mărire a contractilității ventriculare, o bradicardie ușoară, o creștere slabă a rezistenței vasculare sistemice și a tonusului venos. Debitul cardiac nu este practic modificat, tendința de creștere a debitului-bătaie fiind contrabalansată sau depășită de rezistența vasculară și de bradicardie.

În condiții de *insuficiență cardiacă* creșterea contractilității miocardice permite o golire mai bună a ventriculului, ceea ce duce la *creșterea debitului-bătaie*, la diminuarea volumului telesistolic și la micșorarea presiunii și volumului telediastolice. Acțiunea inotrop-pozitivă permite ejeția unei cantități sporite de sânge, în condițiile unei presiuni de umplere scăzută. Ameliorarea situației hemodinamice *reduce activitatea simpatică*, crescută compensator în insuficiența cardiacă, ceea ce are drept rezultat o scădere a rezistenței arteriale sistemice și a tonusului venos. Dilatația arteriolară diminuează postsarcina, respectiv rezistența la ejeția ventriculară, ușurând munca inimii. Venodilatația micșorează presiunea venoasă; relaxarea venelor hepatice permite mobilizarea singelui portal, cu regresia hepatomegaliei congestive. *Indepărtarea edemelor* se datorește atât creșterii întoarcerii venoase, cât și îmbunătățirii circulației renale, în

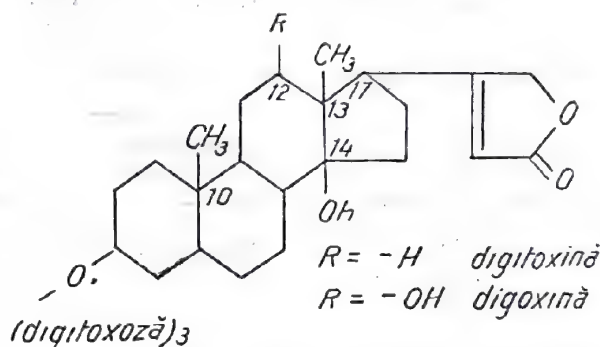


Fig. 25. — Structura chimică a digitoxinei și digoxinei.



TABELUL XXXVIII

ACȚIUNILE ȘI MODIFICĂRILE HEMODINAMICE PRODUSE DE  
 TONICARDIACE CÎND INIMA ESTE NORMALĂ  
 ȘI ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ  
 (cifrele înconjurate marchează o acțiune directă) (după MASON D. T., LEE G.,  
 în Cardiac glycosides — sub red. Greef K. —, Ed. Springer, Berlin,  
 1981, p. 207 — modificat)

| Inimă normală                       |                                  | Insuficiență cardiacă               |  |
|-------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|--|
| Acțiuni                             | Modificări hemodinamice          | Acțiuni                             | Modificări hemodinamice                    |
| ① Stimularea contracției miocardice | a) scăderea debitului cardiac    | ① stimularea contracției miocardice | a) creșterea marcată a debitului cardiac   |
| ② Arterioloconstricție              | b) creșterea presiunii arteriale | 2. arteriolodilatație               | b) creșterea presiunii arteriale           |
| ③ Venokonstricție sistemică         | c) stază venoasă                 | 3. venodilatație sistemică          | c) scăderea presiunii venoase sistemice    |
| ④ Venokonstricție hepatică          | d) stază venoasă portală         | 4. venodilatație hepatică           | d) creșterea marcată a întoarcerii venoase |
| ⑤ Stimulare vagală                  | e) bradicardie                   | 5. scăderea tonusului simpatic      | e) bradicardie<br>f) scăderea volemiei     |

condițiile ameliorării funcției contractile a miocardului. Înlăturarea hiperfuncției simpatice determină și scăderea frecvenței sinuzale crescute, către valorile fiziologice.

Digitalicele au acțiune vasoconstrictoare coronariană slabă și tind să crească consumul de oxigen al miocardului, ca urmare a acțiunii inotrope. În insuficiența cardiacă ele *ameliorează relația dintre fluxul coronarian și consumul de oxigen al miocardului*, secundar îmbunătățirii condițiilor de lucru ale inimii. Fluxul coronarian este crescut datorită micșorării frecvenței cardiace și diminuării duratei sistolei. Consumul de oxigen este scăzut consecutiv micșorării tensiunii peretelui ventricular și înlăturării hiperfuncției simpatice.

Tonicardicele *încetinesc conducerea și cresc funcția de frână a nodului atrioventricular — acțiune dromotrop-negativă*. La acest nivel potențialul de acțiune se dezvoltă mai lent, are o amplitudine mai mică și o durată mai mare, perioada refractară este prelungită. Acțiunea se datorește sporirii influenței vagale și interesării directe a nodului. Depri-marea nodului atrioventricular este *utilă în fibrilația și în flutterul atrial*. Digitalicele micșorează numărul impulselor care ajung la ventricul, ceea

ce permite reducerea frecvenței contracțiilor ventriculare, îmbunătățind funcția inimii și asigurând un debit cardiac corespunzător.

O altă acțiune, care apare ca nedorită, constă în favorizarea automatismului ectopic — acțiune batmotrop-pozitivă. La nivelul atriului dozele terapeutice provoacă o scădere a duratei potențialului de acțiune și

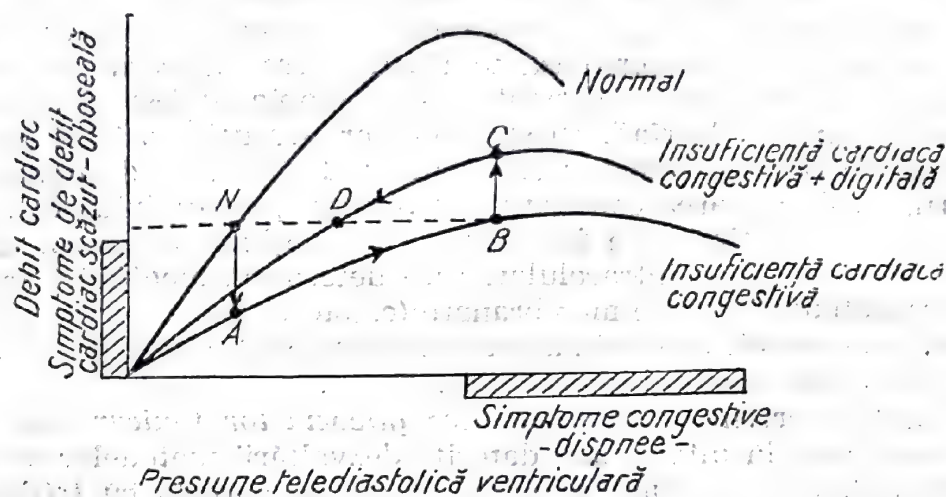


Fig. 26. — Curbele funcției ventriculare la o inimă normală, în insuficiența cardiacă și în insuficiența cardiacă tratată cu digitală. La presiunea telediastolică normală (A), inima insuficientă are un debit neadecvat; ventriculul se dilată ceea ce permite realizarea unui debit-bătaie normal (linie punctată), cu o presiune de umplere excesivă (B). Prin acțiunea inotrop-pozitivă (C), digitala permite realizarea unui debit-bătaie normal la o presiune de umplere ventriculară mai mică (D), solicitând mai puțin mecanismul de compensare Frank-Starling (după MASON D. T. — Amer. J. Cardiol., 1973, 32, 437).

a perioadei refractare efective, cu mărirea frecvenței la care fibrele atriale pot fi excitate. Această acțiune indirectă, mediată de acetilcolină, explică de ce digitalicele pot crește frecvența descărcărilor atriale în fibrilația sau flutterul atrial. În condițiile unui miocard bolnav, hiperexcitabil, cu un potențial de repaus redus și care se depolarizează spontan în diastolă, dozele terapeutice sînt capabile, uneori, să corecteze starea patologică, refăcînd polarizarea, îmbunătățind potențialul de acțiune și conducerea, scăzînd automatismul. La nivelul miocardului ventricular, dozele terapeutice pot provoca o ușoară scădere a perioadei refractare. Dozele toxice sînt capabile să genereze aritmii ectopice atriale sau ventriculare prin grăbirea depolarizării spontane diastolice sau prin postdepolarizare întîrziată. Această acțiune se exercită direct asupra miocardului.

Acțiunile cardiace ale digitalicelor se manifestă pe *electrocardiogramă* prin rărirea frecvenței sinuzale (datorită deprimării nodului sinuzal), prelungirea intervalului PR (datorită deprimării conducerii atrioventriculare), micșorarea intervalului QT (datorită scurtării potențialului de acțiune în miocardul ventricular), subdenivelarea segmentului ST, care poate deveni concav în sus și aplatizarea sau inversarea undei T (datorită modificărilor procesului de repolarizare a miocardului ventricular). Aceste fenomene electrice arată digitalizarea, dar nu sînt proporționale cu doza. Ele pot simula diverse tulburări patologice ale inimii.



*Mecanismul molecular* al diferitelor acțiuni ale tonicardiacelor nu este deplin precizat. Este probabil că macromolecula receptoare specifică este  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATP-aza sarcolemică, pe care glicozidele o inhibă. Procesul de pompare a sodiului din celulele miocardice în afară este deprimat, se produce *pierdere de potasiu*. Acumularea ionilor de sodiu intracelular determină stimularea schimbului între sodiul intracelular și calciul extracelular. Proprietatea inotropă a fost pusă pe seama *măririi cantității de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular*, care favorizează contracția fibrei miocardice. Creșterea excitabilității și favorizarea automatismului ectopic au fost explicate prin micșorarea efluxului de  $\text{Na}^+$ , cu sporirea consecutivă a vitezei depolarizării diastolice și prin creșterea efluxului de  $\text{K}^+$  în faza de platou a repolarizării, cu diminuarea consecutivă a duratei potențialului de acțiune. Postdepolarizarea întârziată a fost atribuită variațiilor oscilatorii ale cantității de ioni de calciu intracelular, care determină modificări tranzitorii ale permeabilității ionice membranare (creșteri trecătoare ale efluxului de sodiu). Este posibil ca diminuarea conducerii să fie în legătură cu mărirea concentrației calciului intracelular.

Cunoștințele privind *farmacocinetica glicozidelor tonicardiac* au făcut progrese mari în ultimii ani, datorită dezvoltării metodelor de dozare — dozare radiochimică, care folosește glicozida marcată cu *tritium*, dozare radioimunologică (RIA), care folosește anticorpi specifici, metoda rubidiului 86, care folosește acțiunea de inhibare prin tonicardiac a fixării rubidiului în eritrocite (metalul se comportă ca și potasiul). Datele de farmacocinetică disponibile actualmente sînt întrucîtva contradictorii, datorită modalităților diferite de dozare, care măsoară fie glicozida ca atare, fie glicozida și o parte dintre metaboliți (uneori și alți steroizi înrudiți), fie componentele active biologic. Fixarea în proporție mare de proteine, ca și gradul diferit de metabolizare, îngreuiază și mai mult interpretarea informațiilor privind concentrațiile plasmatice și tisulare.

Comportarea farmacocinetică a glicozidelor este în funcție de proprietățile lor fizico-chimice, în special de gradul de polarizare a moleculei, determinant pentru solubilitate. Digitoxina, cu o singură grupare oxidril substituită la nivelul nucleului steroic, are molecula practic nepolară, bine solubilă în lichide; ea trece ușor prin membrane (se absoarbe), se fixează în proporție mare de proteinele plasmatice (fixarea se face pe o suprafață hidrofobă) și este metabolizată în mare măsură (transformându-se în derivați polari, care se pot elimina). Ouabaina sau strofantina G, cu 4 grupări hidroxil substituite, are molecula polară; trece cu dificultate prin membrane (nu se absoarbe digestiv), se fixează puțin de proteinele plasmatice și este metabolizată în mică măsură (se elimină cu ușurință sub formă neschimbată). Digoxina, cu 2 grupări oxidril, ocupă o poziție intermediară. Aceste particularități sînt importante pentru concentrațiile realizate în plasmă și țesuturi și pentru dinamica acestora, respectiv pentru anumite caracteristici ale efectului farmacologic — potență, evoluție în timp. Cunoașterea lor permite administrarea și dozarea corectă, ca și indicarea judicioasă, diferențiată, a tonicardiacelor.

*Absorbția* intestinală a tonicardiacelor se face prin difuziune și prin transport activ. Absorbția digitoxinei, administrată pe cale orală, se face în proporție de 90—100%. Ea începe încă din stomac, la cîteva minute după administrare și continuă în intestin, fiind practic completă după

6 ore. Digoxina se absoarbe în proporție mai mică, cu variații mari în disponibilitate, în funcție de viteza și gradul de dizolvare. Sub formă de soluție, proporția absorbită este de 70—90%; pentru comprimate disponibilitatea este cuprinsă între 40 și 75% (mai bună — circa 80% — când particulele sînt micronizate). Timpul de înjumătățire prin absorbție al digoxinei este de aproape 1½ ore. Ouabaina nu se absoarbe practic deloc (0—5%).

Ajunsă în sînge, digitoxina se leagă de proteine în proporție mare — circa 97%. Fixarea de proteinele plasmatice este mai puțin importantă pentru digoxină — circa 30%, iar pentru ouabaină este practic nulă (0—0,5% la concentrațiile terapeutice). În general efectul se instalează lent cînd proporția de legare este mare și repede atunci cînd predomină moleculele libere.

TABELUL XXXIX

CITEVA CARACTERISTICI ALE DIGITOXINEI ȘI DIGOXINEI,  
IMPORTANTE PENTRU FOLOSIREA TERAPEUTICĂ

|   |  | Digitoxină                                    | Digoxină                                |
|---|--|---|---|
| Doza  | totală de atac (digitalizantă)   | 0,8—1,2 mg (oral)                             | 1—2,5 mg (oral)<br>0,5—2 mg (i. v.)     |
|   | de întreținere, zilnică  | 0,05—0,2 mg (oral)                            | 0,125—0,50 mg (oral)<br>0,25 mg (i. v.) |
| Timpul  | în care apare efectul (după o doză unică)  | 3—6 ore                                       | 1,5—6 ore (oral)<br>5—30 min (i. v.)    |
|   | în care efectul devine maxim (după o doză unică)   | 6—12 ore                                      | 4—6 ore (oral)<br>1,5—3 ore (i. v.)     |
|   | după care se produce decompensarea la oprirea medicației în condițiile digitalizării depline (valoare medie) | 18 zile                                       | 5 zile                                  |
| Absorbția digestivă (proporție din doza administrată) |  | 90%   | 70—90% (soluție)<br>40—75 (comprimate)  |
| Concentrația plasmatică                               | eficace  | 10—25 ng/ml                                   | 0,8—1,6 ng/ml                           |
|   | toxică   | 20—65 ng/ml                                   | 2—3,7 ng/ml                             |
| Legarea de proteinele plasmatice (proporție)          |  | 97%   | 30%                                     |
| Volumul aparent de distribuție                        |  | 35 l  | 580 l                                   |
| Epurarea  | modul  | predominant prin metabolism hepatic           | predominant prin eliminare renală       |
|   | proporția/zi (din cantitatea totală a glucozei în organism)  | 7—10%   | 20—35%                                  |
|   | timpul de înjumătățire   | 6—8 zile (5—11,5 zile, după metoda de dozare) | 1,5—1,7 zile                            |





*Concentrația plasmatică* maximă a digitoxinei se obține la 1—2 ore, iar cea a digoxinei la 2—3 ore de la administrarea orală. Există o corelație între concentrația plasmatică și efectele terapeutic și toxic ale digitalicelor. Corelația este constantă pentru digoxină și relativă pentru digitoxină (probabil în legătură cu metabolizarea în proporție mare, care determină diferențe în cifrele furnizate de una sau alta dintre metodele de dozare). Pentru digitoxină efectul terapeutic apare la concentrații mai mari de 10 ng/ml, iar riscul efectelor toxice apare la concentrații mai mari de 20 ng/ml (de menționat că la o concentrație de 20 ng/ml glicozidă totală corespunde, în condițiile unei legări de proteinele plasmatiche în proporție de 94%, o concentrație a formei libere de 1,2 ng/ml). Pentru digoxină concentrația eficientă se situează peste 0,8 ng/ml, iar cea toxică peste 2 ng/ml. În cazul ouabainei concentrația eficientă este de 0,4—0,6 ng/ml. Concentrațiile plasmatice arătate se referă la valorile obținute în condițiile tratamentului de întreținere, sângele fiind recoltat înaintea administrării dozei următoare de digitalic.

*Distribuția tisulară* se face relativ lent, în decurs de 6—8 ore. Distribuția în miocard, ceva mai rapidă, realizează concentrații de 15—30 de ori mai mari decât cea plasmatică; efectul cardiac maxim survine la o oră după realizarea concentrației maxime în miocard. Alte organe și țesuturi, în care se concentrează tonicardiacele sînt: rinichii, ficatul, musculatura striată.

*Volumul aparent de distribuție* al tonicardiacelelor este mare. Valorile sînt influențate de proporția de legare de proteine și de tendința de concentrare în țesuturi. Volumul de distribuție al digitoxinei este de 35 l (0,51 l/kg), cel al digoxinei de 580 l, iar cel al ouabainei de 1 430 l.

*Epurarea glicozidelor digitalice* se face prin *metabolizare* și *eliminare*. Ficatul joacă un rol important în biotransformare. Metabolizarea constă în desfacerea succesivă a componentei glucidice, pînă la eliberarea geninei steroidice, apoi epimerizarea grupării oxidril (de legătură), urmată de sulfo- și glucuronoconjugare. Epimerii și conjugatii sînt practic lipsiți de activitate.

Digitoxina, bine solubilă în grăsimi, se elimină în proporție relativ mică prin urină, sub formă neschimbată, fiind în majoritate transformată în metaboliți polari, puțin liposolubili, care sînt excretați renal cu ușurință. O mică parte (7—10%) se transformă în digoxină, prin hidroxilare la carbonul 12 al agliconului steric. În cursul tratamentului de întreținere circa 30% din doza zilnică este eliminată prin urină, ca atare; restul de 70% se elimină prin urină și scaun după metabolizare. Recircularea enterohepatică a digitoxinei contribuie la reținerea în organism. *Clearance*-ul total al glicozidei are o valoare în jurul a 2,5 ml. *Clearance*-ul renal reprezintă circa 1/4 din cel total. Timpul mediu de înjumătățire în organism este de 6,8 zile (5—11,5 zile în funcție de metoda de dozare). Se apreciază că epurarea în 24 de ore cuprinde 7—10% din cantitatea totală de glicozidă din organism.

Digoxina, mai puțin liposolubilă decât digitoxina, este metabolizată în proporție mică, eliminîndu-se predominant sub formă neschimbată. În cursul tratamentului de întreținere, mai mult de 70% din doza administrată zilnic se elimină ca atare, prin urină. *Clearance*-ul renal al digoxinei



este de 120—130 ml/minut. El este dependent de *clearance*-ul creatininei, conform reacției:

$$Cl_{ren.} = 1,01 \times Cl_{cr}$$

*Clearance*-ul total al glicozidei are valoarea:

$$Cl_{tot.} = 43 + Cl_{ren.}$$

Timpul de înjumătățire este de 1,5—1,7 zile, în condițiile unei funcții renale normale. Se apreciază că epurarea zilnică cuprinde 20—35% din cantitatea totală de glicozidă din organism.

Ouabaina, cu molecula polară, practic insolubilă în grăsimi, nu este metabolizată și se excretă repede prin rinichi. Timpul mediu de înjumătățire este de 0,9 zile sau 21 de ore (5—50 ore). Se apreciază că epurarea cuprinde, în 24 de ore, circa 40% din cantitatea totală din organism. Strofantina K, mai puțin polară, este în parte metabolizată. Se elimină mai lent decât ouabaina, predominant pe cale biliară.

Tonicardiacele sînt *epurate după o cinetică de ordinul I*, cantitatea epurată fiind proporțională cu cantitatea totală din organism. Epurarea este completă după o perioadă de aproximativ 4 ori mai mare decât timpul de înjumătățire — ceea ce înseamnă circa 28 de zile pentru digitoxină, 6 zile pentru digoxină și 3, 6 zile pentru ouabaină. Dacă administrarea se face repetat, la intervale mai mici decât cele care corespund epurării totale, se produce o *acumulare* exponențială, pînă la realizarea unei *concentrații constante, în platou*, cînd doza administrată reprezintă cantitatea epurată în intervalul dintre doze. În cazul digitoxinei, în condițiile administrării unor doze egale în fiecare zi, platoul se realizează după acumularea a 14—10 doze (proporția de epurare este de 7—10%); pentru digoxină (apreciind proporția de epurare la 25%) platoul se realizează după acumularea a 4 doze. Timpul necesar realizării platoului este egal cu timpul necesar epurării complete, adică  $4 \cdot t_{1/2}$ . Cantitatea totală de glicozidă în organism, după realizarea platoului, este de 1,44 ori mai mare decât doza administrată în perioada corespunzătoare timpului de înjumătățire. De exemplu, dacă se administrează zilnic 0,1 mg digitoxină, cantitatea în organism corespunzătoare platoului este de:  $1,44 \times 0,1 \text{ mg} \times 7 \text{ zile} = 1 \text{ mg}$ . Pentru digitoxină, cantitatea de glicozidă în organism la care se realizează compensarea este în jurul a 1 mg. Dacă se începe tratamentul cu o doză zilnică de 0,1 mg, concentrația în platou, corespunzătoare la 1 mg glicozidă, se realizează în circa 28 de zile, ceea ce în practica clinică este un timp prea lung pentru corectarea insuficienței cardiace. De aceea, mai ales în cazul tonicardiaceelor cu efect lent și de durată, respectiv cu o proporție de epurare mică, tratamentul se începe, de regulă, cu doze zilnice mai mari — *tratament de atac*. Aceasta permite realizarea concentrației utile în timp relativ scurt, de cîteva zile. În continuare, se administrează doza corespunzătoare cantității epurate în 24 de ore — de exemplu circa 0,1 mg pentru digitoxină — în cadrul unui *tratament de întreținere*. Între doza de atac și doza de întreținere există relația:

$$Da = 1,44 \cdot t_{1/2} \frac{Di}{T}$$



în care  $D_a$  = doza de atac,  $D_i$  = doza de întreținere,  $t_{1/2}$  = timpul de înjumătățire și  $T$  = intervalul între doze; această relație permite deducerea reciprocă a dozei de atac și dozei de întreținere. Trebuie avut în vedere că efectul tonicardiac este un efect gradat, de aceea chiar concentrațiile mici, care nu sînt capabile să rezolve integral deficitul hemodinamic, pot aduce folos. Aceasta permite, în unele situații, administrarea de la început de doze relativ mici, fără a face un adevărat tratament de atac.

Oprirea tratamentului digitalic duce la diminuarea exponențială a cantității de glicozidă din organism, care se apropie tangențial de valoarea 0. Decompensarea hemodinamică survine atunci cînd această cantitate ajunge la aproximativ 25% din valoarea corespunzătoare compensării, ceea ce necesită circa 18 zile pentru digitoxină, 5 zile pentru digoxină și 2,5 zile pentru strofantină. Menținerea îndelungată a efectului este avantajoasă în condițiile tratamentului cronic, dar în caz de supradozare face ca fenomenele toxice să persiste. Riscul toxic este mai mic cînd efectul este de scurtă durată.

*Administrarea tonicardiacelor* se face pe cale orală sau în injecții intravenoase, în funcție de preparat și de starea clinică. Schemele de tratament în insuficiența cardiacă prevăd folosirea inițială a unei doze de atac, care să realizeze, într-un timp potrivit, compensarea. Această digitalizare se face, în situațiile de urgență, prin injectarea intravenoasă a unei doze relativ mari, repetată eventual după 4—8 ore. În insuficiența cardiacă cronică digitalizarea se face, de regulă, prin administrarea orală de doze relativ mari, timp de cîteva zile. După realizarea compensării se continuă cu doze mai mici, de *întreținere*, care trebuie să corespundă cantității de glicozidă epurată, astfel încît să fie menținută concentrația plasmatică eficientă. Dozarea trebuie individualizată, în vederea asigurării eficacității terapeutice, fără reacții adverse.

Tonicardiacele sînt *indicate* în tratamentul *insuficienței cardiace* și în *aritmiiile supraventriculare cu tahicardie*.

Administrate în insuficiența cardiacă stîngă, dreaptă sau globală (congestivă), ele sînt capabile să corecteze tulburările hemodinamice consecutive deficitului de pompă, realizînd compensarea. Rezultatele terapeutice cele mai bune se obțin atunci cînd insuficiența se datorește unei impedanțe crescute la fluxul circulator, la bolnavii cu hipertensiune arterială sau ateroscleroză și la cei cu leziuni valvulare. În insuficiența cardiacă pe fond de cardiopatie ischemică, eficiența, în general bună, poate fi limitată de deficitul cantitativ și calitativ al fibrelor miocardice. În caz de insuficiență secundară unei necesități sporite de sînge circulant — în anemie, hipertiroidism, fistulă arteriovenoasă — rezultatele tratamentului digitalic sînt slabe (este necesar tratamentul tulburării primare). De asemenea, eficacitatea este redusă în prezența miocarditei infecțioase sau toxice și în cardiomiopatia gravă. Digitalicele nu sînt utile în șoc, cu excepția situațiilor în care este asociată insuficiența cardiacă — de exemplu în anumite cazuri de infarct acut de miocard. De asemenea, ele nu sînt indicate în insuficiența de pompă prin tamponarea inimii sau prin pericardită constrictivă. Tonicardiacele pot fi avantajoase profilactic, la bolnavii cu risc de insuficiență cardiacă, îmbunătățind funcția inimii și evitînd supradistensia ventriculară.



Digitalicele, administrate la bolnavii cu fibrilație atrială sau flutter atrial, scad frecvența contracțiilor ventriculare, accentuând rolul de stavilă al nodului atrioventricular; consecutiv se produce corectarea debitului cardiac scăzut. Ele nu opresc aritmia. Flutterul se poate transforma în fibrilație în timpul tratamentului; la oprirea acestuia se instalează, uneori, un ritm normal. Tonicardiacale, injectate intravenos, sînt capabile, de multe ori, să oprească tahicardia paroxiatică atrială sau joncțională, datorită creșterii influențelor vagale asupra inimii.

Toxicitatea tonicardiacelor este relativ mare. Administrarea lor impune prudență, deoarece dozele terapeutice sînt apropiate de cele toxice — valoarea indicelui terapeutic este de 2,8—3. Curba relațiilor doză-efect terapeutic și doză-efect toxic arată că  $DE\ 50=DT\ 10$  și  $DE\ 99=DT\ 50$ . Frecvența reacțiilor adverse la bolnavii digitalizați, supravegheați clinic, este de 12—20%; în condițiile monitorizării concentrației plasmatice frecvența scade la circa 5%.

Reacțiile toxice apar fie în condiții acute, atunci cînd digitalizarea se face cu doze prea mari sau prea repede, fie în condiții cronice, atunci cînd administrarea de doze zilnice, ce depășesc proporția de epurare, determină acumularea de cantități toxice. În acut pericolul este mai mare pentru digitalicele cu acțiune rapidă, injectate intravenos. În cronic riscul este mai mare pentru digitalicele care sînt epurate lent, deoarece la acestea fenomenele toxice se remit după multe zile de la oprirea medicației.

Reacțiile adverse de tip toxic, care survin precoce, constau în: tulburări digestive — anorexie, greață, vomă, diaree, neplăcere epigastrică și dureri abdominale; tulburări neurologice — cefalee, oboseală și somnolență, dureri nevralgice și parestezii, confuzie, stare depresivă și alte tulburări psihice (mai ales la bătrîni); tulburări de vedere diverse — scotoame, alterarea percepției culorilor. Sînt frecvente tulburările de ritm cardiac — bradicardie sinuzală, bloc sinoatrial, extrasistole sau tahicardie atrială, bloc atrioventricular de diferite grade, tahicardie joncțională, extrasistole ventriculare (mai frecvent ritm bigeminat), tahicardie, foarte rar fibrilație ventriculară.

Apariția reacțiilor adverse toxice impune oprirea medicației tonicardiacale, corectarea eventualei hipokaliemii prin administrarea de săruri de potasiu oral sau intravenos (potasiul este contraindicat în prezența blocului), la nevoie administrarea de atropină (pentru combaterea bradicardiei sinuzale), sau de antiaritmice — de preferință fenitoină sau lidocaină — care au avantajul de a nu deprima conducerea atrioventriculară.

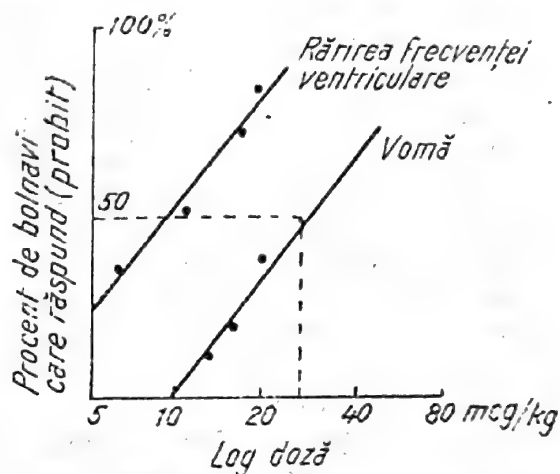


Fig. 27. — Relațiile doză-efect terapeutice (rărirea cu 40—50% a frecvenței ventriculare la bolnavii cu fibrilație atrială) și doză-efect toxic (vomă) pentru digitoxină (după Marsh D. F.) — Outline of fundamental pharmacology, fig. 7, Springfield Ill, Thomas, 1951).



Tonicardiacele sînt *contraindicate* absolut la bolnavii cu cardiomiopatie obstructivă, deoarece prin acțiunea inotropă pot agrava stenoza musculară. Diferitele forme de bloc sinoatrial și atrioventricular impun prudență în dozare sau contraindică tratamentul digitalic. Medicația trebuie întreruptă cu cîteva zile înaintea cardioversiunii planificate, din cauza riscului mare de aritmii. Hipokaliemia și hipercalcemia marcate impun supravegherea riguroasă și precauție în dozare.

Efectele și cinetica digitalicelor pot fi *influențate de diferite stări fiziologice sau patologice*, ca și de anumite *medicamente asociate*.

Persoanele în vîrstă realizează concentrații plasmatice mai mari și epurează mai lent glicozidele, datorită funcționării renale deficitare și unei mase musculare reduse. În consecință, la bătrîni se recomandă doze mai mici. La copii miocardul este mai puțin sensibil la digitalice, iar timpul de înjumătățire al digoxinei este mai scurt decît la adulți, de unde necesitatea de a administra doze mai mari (calculate la kilocorp). Nou-născuții, mai ales prematurii, au însă o sensibilitate miocardică crescută și un timp de înjumătățire mai lung, dozele utile fiind corespunzător mai mici.

Insuficiența renală favorizează acumularea digoxinei și ouabainei, impunînd micșorarea dozelor. Ischemia miocardică acută (mai ales în primele 48 de ore după producerea infarctului), hipoxia, acidoza cresc riscul aritmiilor cardiace. La bolnavii hipotiroidieni reacțiile adverse la digitalice sînt mai frecvente, datorită epurării mai lente și creșterii sensibilității miocardului — se folosesc doze mai mici. Invers hipertiroidismul solicită mărirea dozelor. Hiperparatiroidismul, mielomul, repausul prelungit la pat favorizează aritmiile ectopice (prin creșterea calcemiei). Șocul electric sub digitalice comportă un risc mare de aritmii grave.

Una din cauzele importante ale apariției aritmiilor ectopice, chiar la doze relativ mici de digitalice, este *hipokaliemia* și *hipomagneziemia*, provocate de obicei prin abuzul de diuretice active; dializa poate de asemenea provoca dezechilibre electrolitice de acest fel. Stările de hiperkaliemie, care apar uneori sub influența spironolactonei și altor diuretice antialdosteronice, sau la injectarea de suxametoniu, favorizează blocul digitalic. Injectarea intravenoasă a preparatelor de calciu sub tratament digitalic este contraindicată, deoarece hipercalcemia poate favoriza dezvoltarea de aritmii ectopice severe. Accidente de același tip pot fi declanșate prin administrarea de substanțe simpatomimetice (stimularea beta-adrenergică crește automatismul ectopic).

Chinidina mărește, în mod caracteristic, concentrația plasmatică a digoxinei (predominant prin diminuarea eliminării renale), ceea ce face necesară reducerea dozelor de tonicardiac; se face control electrocardiografic, eventual se dozează digoxina în plasmă. Fenobarbitalul, fenitoina, fenilbutazona, rifampicina, spironolactona accelerează metabolizarea hepatică a digitoxinei, datorită efectului lor inductor enzimatic. În condițiile asocierii fenilbutazonei, de exemplu, a fost semnalată o diminuare marcată a concentrației plasmatice de digitoxină. Parasimpatoliticele, de felul atropinei sau propantelinei, întîrziind tranzitul intestinal, favorizează absorbția digestivă a digoxinei, mai ales cînd aceasta se administrează în comprimate. Metoclopramida, care grăbește tranzitul, fenitoina, adsorbantele (compuși de aluminiu, kaolin, cărbune), colestiramina, sul-



fasalazina, acidul p-aminosalicilic, neomicina scad absorbția intestinală a digoxinei. În cazul digitoxinei, colestiramina, care formează un complex stabil cu glicozida, întrerupe ciclul enterohepatic al acesteia, micșorându-i consecutiv timpul de înjumătățire (reabsorbția digestivă contribuie, în mod normal, la persistența în organism).

Folosirea diferențiată a tonicardiacelor se face în funcție de situația clinică, ținând seama de particularitățile diferitelor glicozide privind calea de administrare, rapiditatea și durata efectului.

### 8.1.1. DIGITOXINA ȘI ALTE TONICARDIACE CU EFECT LENT ȘI DURABIL

**Digitoxina** (*digitoxine, digitalină*) este o glicozidă tonicardiacă cu *efect lent și durabil*, care se administrează pe cale orală. Este avantajoasă în cazurile de insuficiență cardiacă cronică, ca și în fibrilația și flutterul atrial, care nu solicită o intervenție terapeutică de urgență. În condițiile tratamentului cronic, oprirea medicației chiar timp de mai multe zile, nu are obișnuit consecințe negative — la bolnavii digitalizați compensarea se menține circa 18 zile după întreruperea tratamentului. Aceste particularități au însă și un revers negativ: riscurile supradozării sînt relativ mari, deoarece reacțiile adverse sînt durabile.

Forma farmaceutică obișnuită, sub care se prezintă digitoxina, este soluția hidroglicerolcoolică 1‰, oficială. Această soluție conține 1 mg digitoxină la 1 g sau 50 de picături. Tratamentul de atac se face obișnuit administrînd cîte 0,3 mg, adică 15 picături/zi (în 3 prize a cîte 5 picături), sub controlul pulsului, pînă la compensare, de obicei 3—4 zile. Doza de întreținere obișnuită este de 0,1 mg, cuprinse în 5 picături, zilnic, dar variațiile individuale mari fac ca la unii bolnavi să fie suficiente 2—3 picături, iar la alții 8 picături zilnic. De aceea dozele trebuie individualizate și tratamentul trebuie supravegheat periodic de către medic. La anumiți bolnavi, cu tendință la acumulare, este uneori avantajoasă administrarea intermitentă, 3—4 zile succesiv în fiecare săptămînă (păstrînd aceeași doză totală).

**Digitala**, sau pulberea de foi de *Digitalis purpurea*, este activă prin conținutul în digitoxină. Acest preparat brut este astfel dozat încît 1 g de pulbere titrată corespunde, ca activitate, la 1 mg digitoxină. Digitala se administrează obișnuit sub formă de comprimate a 100 mg (corespunzător la 5 picături din soluția oficială de digitoxină). Digitala este de multe ori preferată, datorită administrării mai comode: bolnavul ia obișnuit cîte un comprimat zilnic, ca doză de întreținere; dozarea de finețe este însă mai dificilă. Preparatele de digitală sînt mai iritante pentru mucoasa gastrică și provoacă mai frecvent greață și vomă; de aceea, folosirea de doze mari, administrate în timp scurt, ca tratament de atac, nu este avantajoasă. Conservabilitatea pulberii este limitată — farmacopeea română prevede ca activitatea biologică să fie verificată anual; termenul de folosire al preparatelor este, de regulă, un an.

**Acetildigitoxina** (*acetyldigitoxine, acylanid, nidacil*) are proprietăți asemănătoare digitoxinei. Se absoarbe bine din tubul digestiv (dar în proporție ceva mai mică), efectul este durabil (deși ceva mai puțin decît



pentru digitoxină). Se administrează oral sau intravenos. Doza de atac este de 0,6—1 mg/zi oral, sau 0,5—8 mg/zi intravenos; doza de întreținere este de 0,1—0,3 mg/zi, oral sau intravenos.

### 8.1.2. DIGOXINA ȘI ALTE TONICARDIACE CU EFECT RAPID ȘI DE SCURTĂ DURATĂ

Digoxina (*digoxine*) este o glicozidă tonicardiacă cu *efect rapid și de scurtă durată*. Se injectează *intravenos* sau se administrează *oral*. Este avantajoasă în situațiile de urgență, de exemplu în edemul pulmonar acut, deoarece efectul apare în circa 20 de minute și este maxim la 1,5—3 ore după injectarea intravenoasă. Este utilă și în condiții de tratament cronic, avînd avantajul că, datorită duratei scurte a efectului, riscul toxicității este relativ mic. Folosirea implică însă cooperarea deplină a bolnavului, deoarece oprirea medicației este urmată, în medie după 5 zile, de decompensare. Administrată oral, sub formă de comprimate, se absoarbe incomplet și uneori inegal. Diferiți factori care interferă absorbția pot produce modificări importante ale concentrației plasmatice a glicozidei, deci a efectului terapeutic. Insuficiența renală favorizează acumularea, crescînd nivelul sanguin și mărind riscul reacțiilor adverse toxice.

Dozele de digoxină, în administrare orală, sînt de 0,5—1 mg/zi, timp de cîteva zile, ca tratament de atac și de 0,125—0,50 mg/zi, obișnuit 0,25 mg zilnic, ca tratament de întreținere. În insuficiența renală și la

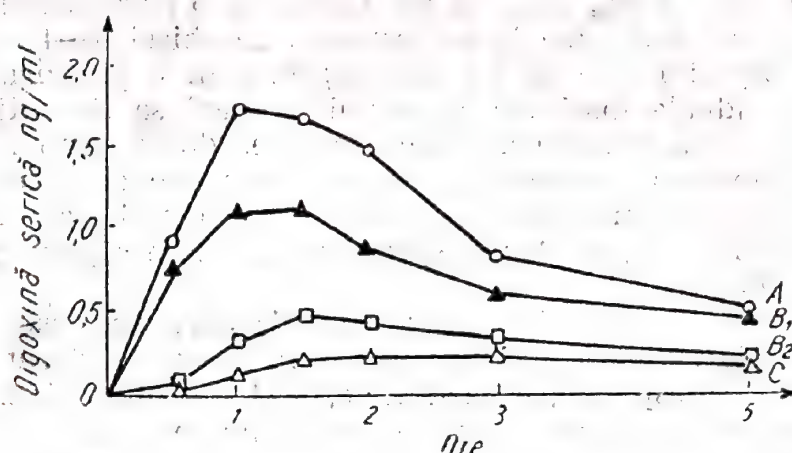


Fig. 28. — Concentrațiile medii ale digoxinei în ser, timp de 5 ore după administrarea a 4 preparate comerciale diferite de digoxină — comprimate (după Lindenbaum J., Mellow M. O., Butler V. P. — *New England J. Med.*, 1974, 285, 1344).

bătrîni se recomandă doze mici — jumătate din doza de atac uzuală și circa 0,125 mg/zi, ca doză de întreținere. Este de preferat ca doza de întreținere să fie calculată în funcție de *clearance-ul* creatininei, după formula:

$$\text{doza (în micrograme/zi)} = 3,58 \cdot \text{clearance creatinină} + 93$$

În situații de urgență, dacă bolnavul nu a mai fost digitalizat, se injectează intravenos lent, diluat și cu prudență, 0,5—1 mg, repetind — la nevoie — după 4—8 ore încă 0,5 mg.

**Metildigoxina** (*metildigoxine, lanitop*) are proprietăți asemănătoare *digoxinei*. Absorbția digestivă este rapidă și aproape completă, fără să pună probleme de disponibilitate. Clearance-ul renal este mai mic decât pentru digoxină. Tratamentul de atac se face administrând 0,2 mg de 2 ori/zi, oral sau intravenos, timp de 3 zile. Doza de întreținere este de 0,2 mg/zi. În insuficiența renală se folosesc doze mai mici.

**Lanatozida C** (*lanatozide C, cedilanid*) are proprietăți apropiate de cele ale digoxinei, fiind un tonicardiac cu acțiune rapidă și de scurtă durată. Administrată oral, se absoarbe în proporție de circa 60%; absorbția este însă inconstantă, disponibilitatea fiind variată. Pentru injectarea intravenoasă se folosește derivatul dezacetilat *deslanozid* (*deslanozide*), care se comportă asemănător digoxinei. Eliminarea se face predominant prin urină, în majoritate sub formă de digoxină, pentru administrarea orală, sau neschimbat, în cazul injectării intravenoase.

Lanatozida C se administrează oral — 1,5—2 mg/zi, 3—5 zile, ca tratament de atac și 0,5—1,5 mg/zi, ca tratament de întreținere. Deslanozida se injectează intravenos 0,8 mg/zi, ca tratament de atac și 0,4 mg/zi, ca tratament de întreținere.

**Ouabaina** (*ouabaine, G strophantozide, strofantină G, strofantină*) are acțiune rapidă și de scurtă durată. Se administrează intravenos (nu este activă pe cale orală, nu se poate injecta intramuscular deoarece este puternic iritantă). Este folosită pentru digitalizarea de urgență, deoarece efectul apare la 3—10 minute și este maxim la 1½ ore de la injectare. În edemul pulmonar acut se recomandă injectarea intravenoasă, lent, diluat cu apă distilată, cu multă prudență, a unei doze de 0,25—0,50 mg (1—2 fiole), repetind eventual după 4—8 ore. Efectul brutal comportă un risc crescut de *aritmii severe*.

## 8.2. ALTE MEDICAMENTE STIMULANTE ALE INIMII

În afara tonicardiacelor, unele amine simpatomimetice, glucagonul și aminofilina, au efect inotrop-pozitiv, fiind utilizate, în unele condiții, ca stimulante miocardice.

### 8.2.1. AMINELE SIMPATOMIMETICE FOLOSITE CA STIMULANTE ALE INIMII

Simpatomimeticele stimulează contracția miocardică și cresc debitul cardiac, provoacă tahicardie, grăbesc conducerea atrioventriculară. Aceste efecte se datoresc stimulării receptorilor  $\beta_1$ -adrenergici de la nivelul miocardului contractil și a celui specific, cu creșterea consecutivă a cantității de AMPc și mărirea disponibilității de ioni de calciu pentru sarcomerii miocardici. Efectul inotrop al simpatomimeticeleor este util în unele stări de insuficiență circulatorie prin deficit de pompă cardiacă.







**Adrenalina (epinephrine)**, introdusă în perfuzie intravenoasă, 10—30 mcg/minut, crește forța contractilă a inimii, mărește munca ventriculului stîng și debitul bătaie, provoacă tahicardie și crește minut-volumul cardiac. Consumul de oxigen al miocardului este sporit considerabil, ceea ce duce la micșorarea randamentului inimii. Se produce o ridicare moderată a presiunii sistolice (ca urmare a stimulării inimii) și o scădere a rezistenței periferice (prin vasodilatație la nivelul mușchilor striati, datorită acționării receptorilor  $\beta_2$ -adrenergici); presiunea arterială medie marchează de obicei o creștere slabă. Fluxul sanguin în teritoriile splanhnic și renal este diminuat (prin vasoconstricție alfa-adrenergică). Datorită vasoconstricției se mărește întoarcerea venoasă la inimă. Aceleași efecte se obțin după injectarea subcutanată a 0,5—1,5 mg (absorbția este lentă, datorită vasoconstricției locale, iar inactivarea este rapidă).

Efectele cardiace ale adrenalinei sînt folosite în *sincopa cardiacă* (împreună cu stimularea mecanică a inimii sau șocul electric, ventilația artificială, corectarea acidozei și alte măsuri de terapie intensivă). În caz de asistolie sau după defibrilare se injectează intravenos 0,5 ml din soluția de adrenalină 1/1 000, efectuînd, în continuare, compresia intermitentă a inimii; dacă calea venoasă nu este disponibilă, adrenalina se injectează intracardiac (în aceeași doză). În prezența fibrilației ventriculare rezistente la electroșoc și lidocaină, injectarea intracardiacă sau intravenoasă a medicamentului poate crește amplitudinea complexelor de fibrilație, mărind eficacitatea defibrilării electrice. La bolnavii în criză Stokes-Adams, cu bloc atrioventricular complet și ritm ventricular foarte lent sau asistolie, se face masajul inimii și se injectează adrenalină intracardiac (0,5 mg) sau în perfuzie i.v. (soluție conținînd 3 mg/300 ml); cînd situația este mai puțin urgentă adrenalina se injectează subcutanat, cîte 0,2—0,3 mg la fiecare 1—2 ore.

Adrenalina trebuie indicată cu judiciozitate și prudență, deoarece poate provoca *accidente grave*. Injectarea i.v. de doze excesive poate fi cauză de hemoragie cerebrală. De asemenea există riscul declanșării fibrilației ventriculare, îndeosebi la bolnavii cu afecțiuni organice ale inimii, la cei în vîrstă și în prezența anesteziei cu hidrocarburi halogenate (halotanul și alte anestezice înrudite sensibilizează inima la efectul aritmogen). La bolnavii cu cardiopatie ischemică adrenalina poate declanșa infarctul acut. Alte reacții adverse, care pot fi spectaculoase și foarte neplăcute, deși mai puțin grave, sînt: anxietate, tremor, slăbiciune, palpitații, paloare, amețeli, cefalee, dificultate în respirație.

**Izoprenalina (isoprenaline, isoproterenol, isuprel)** este o catecolamină de sinteză cu efecte predominant beta-adrenergice.

Introdusă în perfuzie intravenoasă stimulează contracția miocardică și provoacă tahicardie importantă, uneori aritmii ectopice. Debitul cardiac crește pe seama măririi volumului de ejeție, dar mai ales a tahicardiei. Conducerea atrioventriculară este grăbită. Consumul de oxigen al inimii se mărește mult, depășind efectul de creștere a fluxului sanguin coronarian (care, probabil, este datorit predominant nevoilor metabolice crescute ale miocardului). Rezistența vasculară periferică scade, cea pulmonară mai puțin; întoarcerea venoasă crește. Dozele obișnuite nu modifică sau măresc ușor presiunea sistolică, micșorează presiunea diastolică și

TABELUL XL

CÎTEVA CARACTERISTICI ALE UNOR CATECOLAMINE  
FOLOSITE PENTRU EFECTUL STIMULANT MIOCARDIC

|                        |                                | Izoprenalină  | Dopamină   | Dobutamină  |
|------------------------|--------------------------------|---|--|---|
| Acțiuni catecolaminice | alfa-adrenergice               | 0   | +++<br>(doze mari)   | +   |
|                        | beta <sub>1</sub> -adrenergice | +++   | ++   | +++   |
|                        | beta <sub>2</sub> -adrenergice | ++++  | 0  | +   |
|                        | dopaminergice                  | 0   | ++   | 0   |
| Avantaje terapeutice   |                                | stimularea inimii cu creșterea debitului cardiac; vasodilatație         | stimularea inimii cu creșterea debitului cardiac; vasodilatație renală | stimularea selectivă a inimii, cu creșterea debitului cardiac |
| Dezavantaje            |                                | tahicardie marcată; aritmii frecvente; favorizarea ischemiei miocardice | arteriolo- și venoconstricție (la dozele mari)                         |   |

medie; dozele mari scad mult presiunea medie. Efectul vasodilatator este marcat la nivelul musculaturii striate și relativ slab în teritoriul splanhnic și renal. La persoanele normale fluxul plasmatic renal și filtrarea glomerulară diminuează, crește concentrația de hormon antidiuretic circulant și scade diureza; la șocați fluxul plasmatic renal se mărește.

*Efectul inotrop* al izoprenalinei o indică în unele cazuri de șoc, care beneficiază de creșterea debitului cardiac și de vasodilatație. Este utilizată în șocul cardiogen cu presiune arterială normală sau cu acidoză severă, ca și în șocul bacteriemic. Deoarece efectul este de scurtă durată, substanța fiind repede inactivată sub influența catecol-O-metiltransferazei, se introduce în perfuzie intravenoasă continuă, sub formă de soluție conținând 1 mg substanță activă la 500 ml soluție glucozată 5%. Viteza perfuziei se stabilește în funcție de efectul hemodinamic — obișnuit 1—6 mcg/minut, adică 10—60 de picături soluție, fără a depăși 10 mcg/minut. Creșterea frecvenței cardiace peste 130/minut și apariția de bătăi ectopice impun micșorarea dozei și controlul electrocardiografic.

Stimularea inimii prin izoprenalină poate fi utilă în *sincopa cardiacă*, când se folosește în aceleași condiții ca adrenalina. În asistolie se pot injecta intravenos 1—2 ml soluție 0,2/1000, dacă există complexe QRS fără puls adecvat. Injectarea intracardiacă sau intravenoasă poate fi de



asemenea avantajoasă în caz de fibrilație ventriculară rezistentă la electroșoc. În crizele Stokes-Adams prin bloc complet cu răspuns ventricular necorespunzător sau asistolie, se introduce în perfuzie intravenoasă o soluție conținând izoprenalină 1—2 mg la 200 ml soluție glucozată 5%, câte 5—20 picături/minut. În situații mai puțin urgente se injectează subcutanat câte 0,2 mg la fiecare 3 ore, sau se administrează perlingual 10—20 mg la fiecare 3—4 ore.

Izoprenalina provoacă *deseori reacții adverse*, uneori grave. *Efectul aritmogen*, important, se traduce prin palpitații, tahicardie, aritmii ectopice, rareori fibrilație ventriculară. Medicamentul favorizează ischemia miocardică — s-au semnalat imagini electrocardiografice de infarcte subendocardice în timpul perfuziei. Uneori apar dureri anginoase. Cardiopatia ischemică reprezintă o contraindicație, riscul declanșării infarctului acut de miocard fiind mare. Alte efecte nedorite sînt: congestia feței, cefalee, amețeli, slăbiciune, tremor, sudorație.

Dopamina (*dopamine, intropin*), o altă catecolamină, are *efecte adrenergice și dopaminergice*, în funcție de doză. Perfuzată i.v. 10 mcg/kg și minut, *stimulează miocardul* prin efect  $\beta_1$ -adrenergic direct și indirect (eliberează noradrenalină). Consecutiv crește forța contractilă și frecvența bătăilor inimii, este grăbită conducerea atrioventriculară. Se produce o creștere a debitului cardiac, mai mult pe seama efectului inotrop, mai puțin datorită tahicardiei. Miocardul muncește mai economic.

Dozele mici — 1,5—10 mcg/kg și minut — provoacă vasodilatație în teritoriile renal, mezenteric, coronarian și cerebral. *Vasodilatația renală*, caracteristică, se datorește probabil acționării unor receptori dopaminergici periferici. Se produce o creștere a filtrării glomerulare, a fluxului plasmatic renal, a *clearance*-ului osmolar, a diurezei și natriurezei. Efectul vasodilatator renal este marcat cînd funcția renală este alterată și cînd există vasoconstricție corticală; dopamina este capabilă să prevină insuficiența renală acută prin deficit de perfuzie.

Dozele obișnuite, în jurul a 10 mcg/kg și minut, nu modifică practic rezistența periferică totală, micșorarea rezistenței în teritoriul mezenteric și renal fiind compensată printr-o ușoară creștere a rezistenței în alte teritorii. Dozele ce depășesc 15 mcg/kg și minut provoacă predominant *vasoconstricție alfa-adrenergică*, inclusiv la nivelul vaselor renale, cu creșterea rezistenței periferice totale. De asemenea se produce venoconstricție, crește presiunea în capilarele pulmonare și presiunea de umplere a ventriculului stîng.

Dopamina este indicată în *tratamentul șocului*, fiind de ales la bolnavii cu oligurie și rezistență periferică normală sau scăzută. S-au semnalat rezultate bune în șocul cardiogen, traumatic sau hipovolemic, atunci cînd funcția renală este compromisă, beneficiul datorîndu-se atît creșterii debitului cardiac cît și vasodilatației renale. Se introduce în perfuzie intravenoasă continuă (deoarece este repede inactivată, cu un timp de înjumătățire plasmatic de circa 2 minute). Se începe cu doze mici, de 2—5 mcg/kg și minut, crescînd progresiv pînă la 20—50 mcg/kg și minut. Administrarea se face sub controlul stării clinice, al funcției miocardului, presiunii arteriale, volemiei și diurezei. Tahicardia, aritmiile, reducerea diurezei impun diminuarea dozei sau oprirea perfuziei. Dopamina poate fi utilă și după intervențiile chirurgicale pe inimă, în cazuri



selecționate de insuficiență cardiacă congestivă cronică (în condițiile tratamentului complex cu tonicardice, diuretice și vasodilatatoare), ca și în insuficiența renală acută.

Dopamina este relativ bine suportată. Supradozarea poate provoca tahicardie, aritmii, dureri anginoase (dar mai puțin decât izoprenalina), hipertensiune arterială, greață și vomă. Este necesară prudență la cardiaci, deoarece venoconstricția și creșterea întoarcerii venoase, care apar la dozele mari, pot precipita insuficiența cardiacă. Hipertensiunea portală și insuficiența respiratorie acută sînt contraindicații relative.

Dobutamina (*dobutamine*, *dobutrex*) este un derivat de dopamină cu substituent aromatic voluminos la gruparea amină. Efectele sale se datoresc *stimulării predominante a receptorilor beta<sub>1</sub>-adrenergici*, efectele beta<sub>2</sub> și alfa fiind slabe.

Perfuzată intravenos, în condiții circulatorii normale, cîte 2,5—10 mcg/kg și minut, *stimulează contracția miocardică*, provoacă tahicardie moderată și crește conducerea atrioventriculară, ridică ușor presiunea arterială. În prezența insuficienței cardiace, dobutamina produce o creștere marcată a debitului cardiac (pînă la dublare), cu micșorarea presiunii de umplere a ventriculului stîng, tahicardie slabă (chiar la dozele mari), scăderea rezistenței periferice, scăderea rezistenței arteriale pulmonare și a presiunii în capilarele pulmonare. Indicii hemodinamici, alterați prin insuficiență ventriculară stîngă, se ameliorează. Tonusul simpatic, crescut compensator în insuficiența cardiacă, diminuează. Diureza este crescută, ca urmare a măririi debitului cardiac și consecutiv a fluxului sanguin renal.

Dobutamina *crește fluxul coronarian*, secundar măririi debitului cardiac și micșorării presiunii de umplere a ventriculului. Consumul de oxigen al miocardului este crescut în mică măsură, prin tahicardia modestă. În infarct, medicamentul produce o ameliorare a raportului între aportul și consumul de oxigen la nivelul inimii.

Proprietățile dobutaminei sînt avantajoase în cazuri selecționate de *insuficiență cardiacă stîngă* prin infarct acut de miocard și în cursul intervențiilor chirurgicale pe inimă, după *bypass* cardio-pulmonar, în insuficiența cardiacă stîngă cronică la coronarieni și în cardiomiopatie. Se introduce în perfuzie intravenoasă continuă (deoarece este repede inactivată de catecol-O-metiltransferază, cu un timp de înjumătățire plasmatic de 2,5 minute). Dozele obișnuite sînt de 2,5—10 mcg/kg și minut (dar în anumite situații se poate crește la 15—40 mcg). Asocierea cu vasodilatatoare (nitroprusiat) este uneori avantajoasă în insuficiența cardiacă.

Medicamentul este relativ bine suportat. Provoacă relativ rar tahicardie marcată (la 10% dintre bolnavi), aritmii severe, hipertensiune arterială, dureri anginoase, cefalee, dispnee, greață. Este contraindicată în prezența obstrucției strînse la eiecție, de exemplu în stenoza hipertrofică subaortică. Fibrilația atrială și în general tahicardiile supraventriculare impun prudență, deoarece poate crește frecvența ventriculară.



### 8.2.2. GLUCAGONUL

Glucagonul este o peptidă secretată de celulele pancreatice alfa-insulare. Reprezintă unul din factorii fiziologici de glicoreglare, avînd proprietatea de a mări glicogenoliza și gluconeogeneza, respectiv de a crește glicemia.

Hormonul are *efect stimulent asupra inimii*. Introdus intravenos în doză de 1—10 mg, în condiții hemodinamice normale, crește indexul cardiac, mărește viteza maximă de dezvoltare a presiunii în ventriculul stîng, provoacă tahicardie și ridică presiunea arterială medie. Efectul inotrop-pozitiv se dezvoltă în 3—4 minute, este maxim la 10—15 minute și se menține 20—30 minute.

La bolnavii cu insuficiență cardiacă, mai ales în sindromul de debit scăzut postoperator, glucagonul produce o creștere a debitului-bătăie și a minut-volumului cardiac, tahicardie și creșterea presiunii arteriale. În insuficiența cardiacă congestivă cronică, medicamentul este de obicei mai puțin eficace, deși în unele cazuri poate favoriza diureza și mobilizarea edemelor. Eficacitatea se păstrează atît la bolnavii deplin digitalizați, cît și în condițiile inimii deprimată prin propranolol (incapabilă să răspundă la stimularea catecolaminică).

În șocul cardiogenic prin infarct acut de miocard glucagonul poate mări debitul cardiac, presiunea sistolică și distolică și debitul urinar. Consumul de oxigen al miocardului și fluxul sanguin coronarian cresc paralel.

Stimularea miocardului prin glucagon se datorește acționării unor receptori specifici, deosebiți de cei adrenergici. Ca și catecolaminele, hormonul hiperglicemiant crește activitatea adenilciclazei, provocînd acumularea de AMPc, probabil responsabil de efectele inotrop- și cronotrop-pozitiv.

Glucagonul este indicat în șocul cardiogen prin infarct miocardic, în sindromul de debit cardiac scăzut prin insuficiență cardiacă după *bypass* cardiopulmonar, la bolnavii cu deprimare miocardică produsă de propranolol sau alte blocante beta-adrenergice și în cazuri selecționate de insuficiență cardiacă cronică congestivă, refractară la tratamentele obișnuite. Se administrează în perfuzie intravenoasă lentă, dizolvat în soluție de glucoză 5%. Doza utilă este de 4 mg/oră.

Ca reacții adverse, greața și voma sînt frecvente mai ales la dozele mari. Perfuzia prelungită poate provoca hiperglicemie, iar la întrerupere, hipoglicemie. Glucagonul trebuie folosit cu multă prudență la bolnavii cu tahiaritmii supraventriculare, deoarece — crescînd conducerea atrioventriculară — poate mări frecvența ventriculară. De asemenea se impune grijă în feocromocitom, considerînd capacitatea hormonului de a elibera catecolamine din tumoare.

### 8.2.3. AMINOFILINA

Teofilina (*theophylline*), alcaloid xantinic și mai ales derivatul mai solubil — *teofilinetilendiamina* — cunoscută sub numele de aminofilină (*aminophylline*, *miofilin*), stimulează miocardul. Efectul a fost atribuit

acumulării de AMPc (prin inhibarea degradării acestuia de către fosfodiesterază) sau antagonizării competitive a adenozei (metabolit cu funcții de autacoid).

Injectată intravenos la bolnavii cu insuficiență cardiacă, aminofilina mărește forța contractilă, crește debitul-bătăie, provoacă tahicardie, reduce presiunea în atricul drept și micșorează presiunea venoasă. Efectul, de intensitate mică, apare aproape imediat și se menține 20—30 minute. Rezistența periferică scade datorită acțiunii vasodilatatoare, dar presiunea arterială nu este de obicei modificată. Aminofilina provoacă vasodilație coronariană. Mărirea fluxului coronarian este însă obișnuit depășită de creșterea consumului de oxigen al miocardului. În teritoriul cerebral se produce vasoconstricție. Alt efect, de interes, constă în stimularea slabă a diurezei, consecutiv creșterii fluxului sanguin renal și inhibării reabsorbției tubulare a sodiului.

Aminofilina este folosită limitat în cardiologie. Se recomandă uneori ca medicație adjuvantă în insuficiența cardiacă cronică, unde se administrează oral, câte 200 mg de 2—3 ori/zi, la mese (pentru a evita iritația gastrică). De asemenea poate fi utilă în edemul pulmonar acut: se injectează 500 mg intravenos lent, în 15 minute, doza putînd fi repetată de 3—4 ori, după nevoie (această doză realizează concentrația sanguină efice, de 10—20 mcg/ml).

Introducerea intravenoasă impune multă prudență, deoarece poate fi cauză de aritmii severe și prăbușire tensională. S-au semnalat cazuri de moarte subită la injectarea rapidă, atribuite precipitării de teofilină liberă, care realizează concentrații excesive la nivelul inimii.

#### CITEVA PREPARATE MEDICAMENTOASE ROMÂNEȘTI

##### DIGITALICE

**Digitalină** — soluție hidroalcoolică glicerinată pentru uz intern, conținînd digitoxină 1‰ sau 1 mg la 1 g soluție, respectiv la 50 de picături (flacon cu 10 ml).

**Digitalis** — comprimate conținînd pulbere de frunze de *Digitalis purpurea* 100 mg (tub cu 20 bucăți).

**Nidacil** — comprimate conținînd acetildigitoxină 0,2 mg (flacon cu 20 bucăți); soluție pentru uz intern conținînd acetildigitoxină 0,5 mg/25 picături (flacon cu 10 ml); supozitoare conținînd acetildigitoxină 0,5 mg (cutie cu 6 bucăți); fiole conținînd acetildigitoxină 0,2 mg (cutie cu 5 bucăți).

**Digoxin** — comprimate conținînd digoxină 0,25 mg (flacon cu 40 bucăți); soluție pentru uz intern conținînd digoxină 0,5 mg/30 picături (flacon cu 10 ml); fiole conținînd digoxină 0,5 mg (cutie cu 5 bucăți).

**Lanatozid C** — drajeuri conținînd lanatozidă C 0,25 mg (flacon cu 40 bucăți); soluție pentru uz intern conținînd lanatozidă C 1 mg/30 picături (flacon cu 10 ml).

**Deslanozid** — fiole conținînd dezacetillanatozidă C 0,4 mg (cutie cu 5 bucăți).

**Strofantină** — fiole conținînd strofantină G (ouabaină) 0,25 mg sau 0,125 mg (cutie cu 10 bucăți).



## ALTE MEDICAMENTE STIMULANTE ALE INIMII

Adrenalină — fiole conținând adrenalină clorhidrică 1 mg (cutie cu 100 bucăți).

Izoprenalină — fiole conținând izoprenalină clorhidrică 0,2 mg (cutie cu 5 bucăți).

Miofilin — fiole conținând aminofilină 48 mg, respectiv 240 mg (cutie cu 5 bucăți); comprimate conținând aminofilină 100 mg (tub cu 10 bucăți).

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

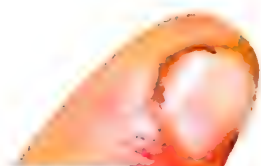
- ANDERSON G. J. — Digitalis intoxication, *Geriatrics*, 1980, 35, 6, 57; BINNION P. F. — The absorption of digoxin tablets, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1974, 16, 807; CHEYMOL G., JAILLON P., BERNHEIM C., GILBERT J. C. — Hétérosides cardiotoniques, în „Pharmacologie clinique” (sub red. Giroud J. P.), vol. 1, Ed. Masson, Paris, 1978, p. 375—404; CHUNG E. K. — L'intoxication digitalique, *Rev. Méd. (Paris)*, 1974, 15, 737; CONSTANTINESCU I. — Date noi în farmacoterapia glicozizilor tonicardiaci, *Viața med.*, 1973, 20, 9, 419; CRISTODORESCU R., GAVRILESCU Șt., DEUTSCH G., POPOVICIU V., CONSULEA L., LUCA C. — Therapeutic effects and pharmacokinetics of beta-methyldigoxin, *Rev. Roum. Méd. (Med. Int.)*, 1981, 19, 3, 265; CRISTODORESCU R., DEUTSCH G., BERGER E., LUCA C., CONSULEA L., GAVRILESCU Șt. — Radioimunodozarea digoxinei plasmatice în diagnosticul toxicității digitalice, *Med. int. (Buc.)*, 1979, 1, 241; DIETRICH J., DIACONO J. — Les effets électrophysiologiques de digitaliques sur l'activité électrique du myocarde, *Rev. Méd (Paris)*, 1974, 15, 397; DOHERTY J. E. — Digitalis glycosides, *Ann. Intern. Med.*, 1973, 79, 229; GAVRILESCU Șt., LUCA C. — Supradozajul și intoxicația digitalică în practica medicală, *Viața med.*, 1974, 29, 9, 465; GAVRILESCU Șt., CRISTODORESCU R., DEUTSCH G., PUSCHIȚA M., POPOVICIU V., MIHALAS I. — Studiul biodisponibilității unor preparate digitalice, *Med. int. (Buc.)*, 1979, 3, 233; GAVRILESCU Șt., STREIAN C. — Efectele cardiovasculare ale glucogenului, *Med. int. (Buc.)*, 1972, 24, 4, 441; GAVRILESCU Șt. STREIAN C., CRISTODORESCU R., LUCA C., DRĂGULESCU I., DEUTSCH G. — Digitalizarea și practica medicală, Ed. Facla, Timișoara, 1978; GAVRILESCU Șt., STREIAN C., POP T., COTOI S., VOICULESCU V. — Utilizarea unor stimulatori beta-adrenergici în tratamentul stărilor critice ale aparatului cardiovascular, *Med. int. (Buc.)*, 1970, 10, 1201; GOLDBERG L. J. — Cardiovascular and renal actions of dopamine, potential clinical applications, *Pharmacol. Rev.*, 1972, 24, 1; GOLDBERG L. J., HSIEH Y. Y., RESNEKOV L. — Newer catecholamines for treatment of heart failure and shock; an update on dopamine and a first look at dobutamine, *Progr. Cardiovasc. Dis.*, 1977, 19, 327; GREEF K. (sub red.) — Cardiac glycosides, vol. I și II, Ed. Springer, Berlin, 1981; HOFFMAN B. F., BIGGER J. Th. — Digitalis and allied cardiac glycosides, în Goodman and Gilman's „The pharmacological basis of therapeutics”, ed. a VI-a, Ed. MacMillan, New York, 1980, p. 729—860; JEWITT D., BIRKHEAD J., MITCHELL A., DOLLERY C. — Clinical cardiovascular pharmacology of dobutamine, *Lancet*, 1974, 2, 363; LAURENT M. — Drogues en rapport avec le système sympathique utilisées dans les états de choc, *Ars Medici*, 1980, 35, 1, 15; MANOLESCU Em. — Medicația cardiotonică, *Viața med.*, 1972, 19, 18, 841; MARKS B. H., WEISSLER A. H. — Basic and clinical pharmacology of digitalis, Ed. Thomas Springfield III, 1972; MIHAIL A., POPESCU P. — Aspecte actuale în tratamentul digitalic, *Viața med.*, 1970, 17, 21, 963; SCHAUMANN W., KAUFMANN B. — Résorption, distribution et élimination des glucosides digitaliques, „Actualités Pharmacologiques”, 31<sup>e</sup> série, Ed. Masson, Paris, 1979; STORSTEIN O. — Symposium on digitalis, Glydendal Norsk, Oslo, 1973; TILLEMENT J. P., SINGLAS E. — Métabolisme et pharmacocynétique des hétérosides cardiotoniques chez l'homme, *Rev. Méd. (Paris)*, 1974, 12, 753; TUTTLE R. R., MILLS J. — Dobutamine, *Circ. Res.*, 1975, 36, 185; ZAMFIRESCU C., VERINCEANU V., ANDRONIC C. — Indicațiile și contraindicațiile tratamentului digitalic în insuficiența cardiacă, *Rev. sanit. milit.*, 1976, 6, 639.



## 9. ANTIARITMICELE

Antiaritmicele sînt medicamente utile profilactic și curativ în aritmiile cardiace. Beneficiul terapeutic se datorește înlăturării unor dereglări ale automatismului sau/și ale conducerii impulselor la nivelul inimii.

Funcția miocardului este caracterizată printr-o secvență de modificări ale potențialului transmembranar, corespunzătoare unei secvențe de mișcări ionice din mediul intra- și extracelular. Pe fondul unor curenți bazali de  $K^+$  către exterior și de  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$ , către interior, survin în etape, translocări ionice caracteristice, responsabile de depolarizare, de repolarizare, de potențialul de acțiune și de potențialul de repaus. Excitația spontană sau provocată determină o depolarizare bruscă — faza 0 — mai puțin rapidă pentru nodul sinuzal și nodul atrioventricular, mai rapidă pentru sistemul Hiss-Purkinje și miocardul contractil. Fenomenul se datorește unui influx de  $Na^+$ , rapid și de scurtă durată. Procesul de repolarizare, care urmează, cuprinde 3 faze. Repolarizarea rapidă — faza 1 — se datorește opririi influxului rapid al  $Na^+$  și activării unui eflux de  $Cl^-$ . În faza a 2-a a repolarizării — de platou — efluxul bazal de  $K^+$  este diminuat, în același timp fiind activat un influx de  $Ca^{2+}$  (canal lent). Ionii de calciu, care pătrund în celulele miocardice în această fază, sînt indispensabili pentru procesul de contracție (permit cuplarea excitație-contracție). În faza a 3-a — de repolarizare rapidă către valorile potențialului de repaus — crește efluxul de  $K^+$  și se oprește influxul de  $Ca^{2+}$ . În timpul diastolei, potențialul de repaus — faza a 4-a — este menținut prin intervenția pompelor de  $Na^+$ ,  $K^+$  și  $Ca^{2+}$ , mecanisme active care asigură un mediu intracelular bogat în ioni de potasiu și sărac în ioni de sodiu și de calciu. Pentru țesutul specific — nodul sinuzal, nodul atrioventricular și în parte sistemul Hiss-Purkinje — în timpul diastolei se produce o depolarizare lentă spontană, datorită influxului bazal de  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$ , care depășește efluxul de  $K^+$ . Această depolarizare lentă, diastolică declanșează spontan, cînd ajunge la o valoare critică, depolarizarea rapidă (faza 0), stînd la baza automatismului care caracterizează miocardul specific, capabil să genereze impulsuri. Celulele nodului sinuzal, care se descarcă cel mai frecvent, determină ritmul inimii, avînd funcție de pace-





*maker fiziologic.* Influențele vegetative asupra nodului sinuzal permit ajustarea frecvenței cardiace, în funcție de nevoile organismului: simpaticul și catecolaminele cresc viteza depolarizării diastolice și provoacă tahicardie, parasimpaticele o scad și provoacă bradicardie.

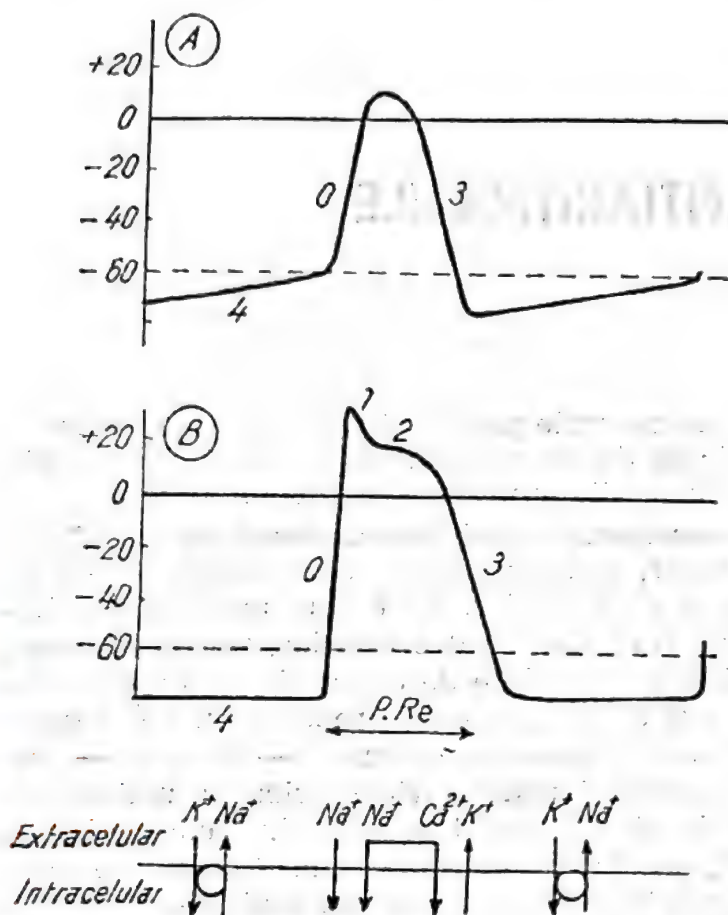


Fig. 29. — Reprezentarea schematică a electrogramei celulare la nivelul unei celule miocardice cu automatism propriu (A) și al unei celule fără automatism propriu (B).

gula de declanșare a potențialului de acțiune, ceea ce întârzie și mai mult descărcarea.

Conducerea impulsului în miocard depinde de viteza maximă a depolarizării sistolice (faza 0) și de amplitudinea potențialului de acțiune. Cu cât viteza depolarizării sistolice este mai mare și potențialul de acțiune mai amplu, cu atât conducerea este mai rapidă.

O altă proprietate importantă este *responsivitatea membranelor* — capacitatea membranei celulelor miocardice de a răspunde la impulsul propagat. Responsivitatea este cu atât mai mare cu cât valoarea potențialului de repaus (faza 4), în momentul excitației, este mai mare. Curba responsivității redă viteza maximă a depolarizării pentru diferite valori ale potențialului de repaus. Când potențialul de repaus este mare, viteza maximă a depolarizării crește, respectiv conducerea este mai rapidă.

Suprimarea *pacemaker*-ului fiziologic sau creșterea automatismului altor celule ale țesutului specializat determină apariția de *focare de aritmie ectopică*, care preiau funcția de *pacemaker*. Ischemia, acidoza, intoxicațiile etc. sînt factori patologici, capabili să transforme celulele miocardice din *pacemaker* latent în *pacemaker* manifest.

Principalele substanțe *antiaritmice* deprimă automatismul. Efectul este mai marcat la nivelul focarelor de automatism ectopic decît al nodului sinuzal. Ele acționează prin inhibarea depolarizării spontane diastolice (faza 4). Scăderea vitezei depolarizării, respectiv micșorarea pantei acestui proces electric, face ca valoarea critică pentru declanșarea potențialului de acțiune să fie atinsă mai tîrziu. În plus, parte din

În funcție de viteza conducerii se descriu fibre miocardice cu răspuns rapid și fibre cu răspuns lent. Miocardul contractil atrial, ventricular și sistemul Hiss-Purkinje au un potențial de repaus mare, de minus 80—95 mV și o conducere rapidă; depolarizarea depinde, în principal, de canalul sodic rapid. Nodul sinusal și nodul atrioventricular au un poten-

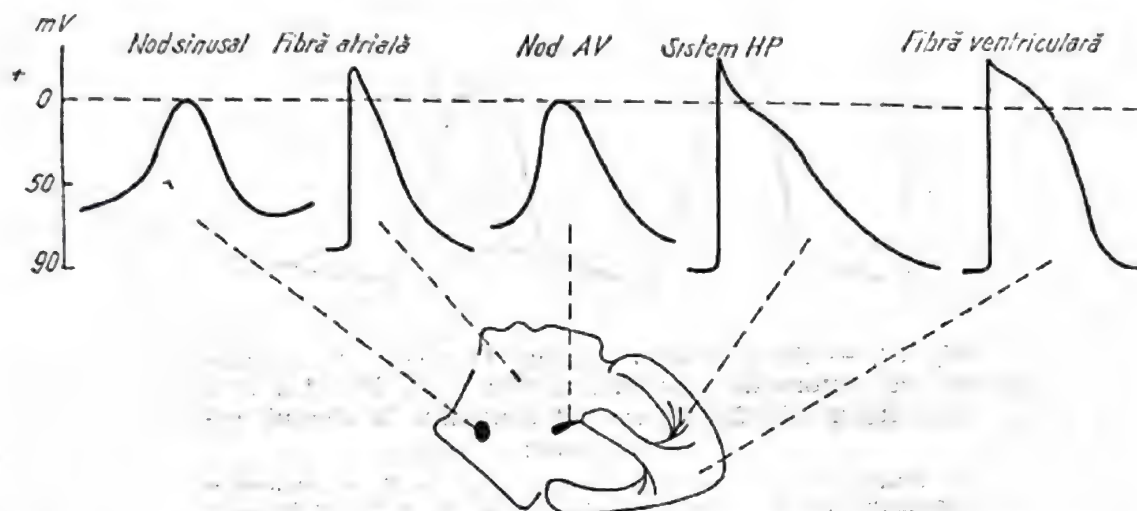


Fig. 30. — Potențiale monocelulare cardiace la nivelul diferitelor componente ale miocardului (după Puech P. — *Rev. Prat.*, 1975, 25, 45, 3 421.

țial de repaus mic, de minus 60—70 mV și o viteză de conducere lentă; depolarizarea depinde, în principal, de canalul sodo-calcic, lent. Răspunsul rapid se poate transforma în răspuns lent, atunci când țesutul miocardic contractil și al sistemului Hiss-Purkinje se depolarizează parțial sub influența ischemiei sau altor condiții patologice.

Celulele miocardice excitate, depolarizate, sînt inexcitabile, găsindu-se în *perioada refractară efectivă*. Durata acestei perioade este legată de durata potențialului de acțiune. Prin repolarizare, la un moment dat capacitatea de răspuns la stimuli revine.

Viteza conducerii, responsivitatea membranelor și durata perioadei refractare sînt parametrii al căror echilibru asigură o funcționalitate normală a miocardului. Deoarece mușchiul cardiac constituie un sincițiu funcțional, excitația se propagă în toate direcțiile, prin conducere ortogradă și retrogradă. Potențialele de acțiune care circulă pe diferite căi se ciocnesc în anumite puncte, stingîndu-se reciproc — fenomenul de *extincție*. Scăderea marcată a vitezei de conducere, scurtarea importantă a potențialelor de acțiune și a perioadei refractare, în anumite porțiuni de miocard, determină propagarea impulsului într-o singură direcție, împiedicînd procesul de extincție și generînd *aritmii ectopice prin reintrare*. Inițierea acestor aritmii presupune depolarizarea unei porțiuni limitate din țesutul de conducere, care blochează impulsul pentru una din cele 2 direcții din care acesta sosește, orientîndu-l pe o cale circulară, autoîntreținută.

Medicamentele antiaritmice pot *întîrzia sau grăbi conducerea*. Chini-dina, de exemplu, scade viteza maximă a depolarizării sistolice și ampli-



tudinea potențialului de acțiune, întârziind conducerea. Efectul se datorește inhibării pătrunderii rapide a  $\text{Na}^+$  și lente a  $\text{Ca}^{++}$  în celulele miocardice, deci inhibării depolarizării. Întârzierea conducerii este asociată cu micșorarea responsivității membranare — viteza depolarizării este mai mică la orice voltaj (curba responsivității este deplasată spre stânga).

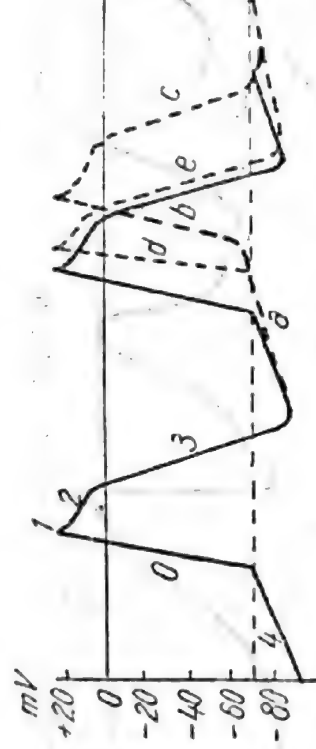


Fig. 31. — Electrograma celulară la nivelul miocardului cu automatism propriu (schematic). Punctat sînt figurate modificările care pot contribui la efectul antiaritmie:

- a) întârzierea depolarizării diastolice (faza 4) și creșterea procesului de declanșare a potențialului de acțiune; b) scăderea vitezei depolarizării diastolice (faza 0); c) prelungirea repolarizării (mai ales faza 2) cu creșterea duratei potențialului de acțiune și a perioadei refractare efective; d) creșterea vitezei depolarizării sistolice; e) scurțarea repolarizării cu scăderea duratei potențialului de acțiune.

Alte substanțe, cum sînt lidocaina și fenitoina, nu influențează obișnuit conducerea și responsivitatea; în anumite condiții însă (depolarizare, conducere întârziată și responsivitate scăzută), ele cresc polaritatea și măresc responsivitatea (curba responsivității membranare se deplasează la dreapta).

Durata potențialului de acțiune și a perioadei refractare sînt de asemenea modificate diferit de către diversele antiaritmice. Chinidina și substanțele înrudite sau amiodarona, de exemplu, măresc puțin durata potențialului de acțiune și considerabil durata perioadei refractare efective, ca urmare a întârzierii procesului de repolarizare. Lidocaina și fenitoina scad durata potențialului de acțiune și mai puțin pe aceea a perioadei refractare efective. Pentru ambele tipuri de substanțe raportul dintre perioada refractară efectivă și durata potențialului de acțiune devine mai mare.

Modificarea conducerii în miocard și a responsivității membranare, ca și creșterea perioadei refractare prin antiaritmice, pot contribui la restabilirea echilibrului între aceste proprietăți, atunci cînd ele sînt dereglate patologic. *Procesul de reintrare* poate fi *întrerupt* prin transformarea blocului unidirecțional, care îl generează, în bloc bidirecțional. O altă modalitate constă în îndepărtarea blocului unidirecțional, ceea ce permite transmiterea impulsului în ambele direcții, deci stingerea reciprocă.

Majoritatea antiaritmice acționează *direct asupra miocardului*, modificînd procesele de translocare ionică, responsabile de evoluția potențialului transmembranar. Propranololul și alte blocante beta-adrenergice,



și în oarecare măsură amiodarona, își datoresc proprietățile antiaritmice *împiedicării influențelor aritmogene ale stimulării simpatice — catecolaminergice.*

Influențarea automatismului, conducerii, responsivității membranare și a perioadei refractare prin antiaritmice nu reprezintă un fenomen unitar, ci interesează, diferențiat, nodul sinuzal, nodul atrioventricular, sistemul Hiss-Purkinje, miocardul contractil, atrial și ventricular; de asemenea miocardul normal și cel bolnav pot fi influențate diferit. Aceasta explică particularitățile diverselor medicamente din această grupă în condițiile folosirii terapeutice.

Explorarea electrofiziologică endocavitară la om a permis precizarea influențelor diferitelor antiaritmice, administrate în doze terapeutice, asupra miocardului specific și a celui contractil, atrial și ventricular. Majoritatea antiaritmiceelor influențează puțin nodul sinuzal normal, dar pot avea efecte deprimante când acesta este bolnav. Blocantele beta-adrenergice împiedică stimularea sinuzală de natură adrenergică. Timpul de conducere intraatrială este moderat prelungit de ajmalină și aprindină (antiaritmice din grupa chinidinei). Perioada refractară a atriului este moderat mărită de chinidină, procainamidă, disopiramidă și bretiliu. Timpul de conducere prin nodul atrioventricular este mult prelungit de propranolol și verapamil și moderat prelungit de disopiramidă, aprindină și amiodaronă. Perioada refractară a nodului atrioventricular este mult mărită de propranolol și amiodaronă și moderat de disopiramidă, aprindină și lidocaină. Timpul de conducere în sistemul Hiss-Purkinje este mult prelungit de chinidină, procainamidă, ajmalină și aprindină. Chinidina și procainamida cresc mult perioada refractară în sistemul Hiss-Purkinje, amiodarona și bretiliu o cresc moderat. Lidocaina și fenitoina nu modifică timpul de conducere și scad perioada refractară în sistemul Hiss-Purkinje; în prezența tulburărilor de conducere preexistente pot deprima conducerea intraventriculară.

Antiaritmicele sînt obișnuit clasificate după modificările electrofiziologice monocelulare, pe care le provoacă la nivelul celulelor miocardului atrial sănătos (*Vaughan-Williams*). Au fost descrise astfel 4 clase de substanțe active:

— *clasa I* cuprinde în principal *chinidina*, *procainamida*, *lidocaina* și *fenitoina*, substanțe care stabilizează membranele și micșorează viteza de depolarizare (faza 0), fără să modifice potențialul de repaus și durata potențialului de acțiune;

— *clasa II* cuprinde *blocantele beta-adrenergice*, care își datoresc efectele blocării competitive a receptorilor beta-adrenergici, respectiv privării inimii de controlul simpatic catecolaminergic;

— *clasa III* este reprezentată de *amiodaronă*, antiaritmice care întîrzie repolarizarea, prelungesc durata potențialului de acțiune a fibrelor atriale și crește perioada lor refractară, fără să modifice viteza depolarizării;

— *clasa IV* are drept component principal *verapamilul*, care întîrzie influxul calcic în timpul fazei de platou a repolarizării (faza 2).





Această clasificare prezintă interes farmacodinamic, dar nu ține seama de efectele antiaritmice asupra țesutului miocardic specific; ea nu permite decât în mică măsură predicția avantajelor și inconvenientelor în tratamentul aritmiilor.

## 9.1. CHINIDINA, PROCAINAMIDA ȘI ALTE ANTIARITMICE INRUDITE

### 9.1.1. CHINIDINA

Chinidina (*quinidine*) este un alcaloid din scoarța de *Cinchona*, unde se găsește alături de chinină, al cărei dextroizomer este.

Efectul principal este cel antiaritmice. În ansamblu, chinidina micșorează panta depolarizării diastolice și crește pragul de declanșare a potențialului de acțiune, inhibând automatismul miocardic, scade viteza măximă a depolarizării sistolice, scade amplitudinea potențialului de acțiune și diminuează responsivitatea membranelor, întârziind procesul de conducere, prelungește repolarizarea, măbind durata potențialului de acțiune și mai ales pe aceea a perioadei refractare. Consecutiv alcaloidul este eficient terapeutic în aritmiile prin automatism anormal și în cele prin reîntrare.

Automatismul sinuzal este puțin influențat de dozele obișnuite la om, acțiunea deprimantă directă fiind mascată, uneori chiar depășită, de consecințele stimulante asupra inimii ale inhibării influențelor vagale. Activitatea sinuzală poate fi deprimată în sindromul de nod sinuzal bolnav. Timpul de conducere intraatrial este nemodificat; *perioada refractară a atrului este moderat crescută*. Chinidina are o acțiune slabă de grăbire a conducerii prin nodul atrioventricular, de scurtare a perioadei refractare a acestuia.

La nivelul sistemului *Hiss-Purkinje* se produce o diminuare marcată a tendinței de descărcare spontană, cu micșorarea consecutivă a *automatismului*. Conducerea în acest sistem este *întârziată*, iar *perioada refractară mult crescută*, mai ales în prezența unor tulburări de conducere preexistente. La bolnavii cu sindrom WPW, chinidina *întârzie conducerea și prelungește perioada refractară a căii accesorii*.

Electrocardiografic, dozele terapeutice la om provoacă obișnuit o ușoară tahicardie, prelungesc intervalul PR, lărgesc complexul QRS și prelungesc intervalul Q—T. *Lărgirea complexului QRS* este caracteristică și proporțională cu concentrația plasmatică, putând servi la monitorizarea efectului medicamentului.

Efectele chinidinei se exercită direct asupra miocardului. Mecanismul intim nu este precizat. Alcaloidul provoacă probabil o scădere a permeabilității membranei pentru ioni de sodiu (micșorarea conductanței, diminuarea capacității canalelor pentru sodiu de a se deschide sub influența efectului depolarizant, și, posibil, pentru ioni de potasiu).

Chinidina are și *proprietăți parasimpatolitice*, cu consecințe cardio-stimulatoare, care antagonizează și pot depăși acțiunea deprimantă directă, fiind uneori cauză de tahicardie semnificativă și de facilitare a conducerii atrioventriculare. De asemenea are acțiune blocantă alfa-adre-



nergică, ceea ce alături de acțiunea vasodilatatoare directă poate fi cauză de hipotensiune.

Chinidina se absoarbe bine din intestin, disponibilitatea medie fiind de 80% pentru sulfatul și de 71% pentru gluconatul de chinidină. Concentrația plasmatică se realizează în 1—4 ore (mai repede pentru sulfat, mai lent pentru gluconat). Se leagă în proporție relativ mare (70—85%) de proteinele plasmactice (mai puțin la cirozi) și de hemoglobina eritrocitară. Concentrația plasmatică terapeutică este de 2,5—6 mcg/ml, iar cea toxică de 6—14 mcg/ml. Volumul aparent de distribuție este de 2—3 l/kg, alcaloidul acumulându-se în multe țesuturi (cu excepția creierului); în miocard se localizează la nivelul sarcolemei și mitocondriilor. Este în mare parte metabolizată în ficat, dar variațiile individuale sunt mari. Se excretă în urină în proporție de 10—20% sub formă neschimbată, restul ca metaboliți. Excreția se face prin filtrare glomerulară și secreție tubulară, parte din alcaloid reabsorbându-se tubular; reacția acidă a urinei favorizează eliminarea. *Clearance*-ul plasmatic total mediu este de 4,7 ml/minut și kg, iar timpul de înjumătățire este de 6,7 ore (mai mult în insuficiența hepatică și la bătrâni).

Chinidina se administrează de regulă oral, sub formă de sulfat, în doză de 200—600 mg la fiecare 6 ore; pentru tratamentul de durată se folosesc doze mai mici — 200—400 mg la 8 ore. Există și preparate *retard*. Calea intravenoasă este folosită excepțional și numai sub control clinic, electrocardiografic și al presiunii arteriale; se introduc câte 16 mg/minut (din soluția conținând 800 mg chinidină gluconat sau sulfat la 50 ml glucoză 5%).

Chinidina este un *antiaritm*ic cu *spectru larg*, eficace atât în aritmiile atriale, cit și în cele ventriculare. Este indicată, în principal, pentru tratamentul extrasistolelor atriale, jonctionale și ventriculare, pentru refacerea ritmului sinuzal în flutterul și fibrilația atrială (de preferință după pretratament digitalic, pentru a evita consecințele unei eventuale favorizări a transmisiei atrioventriculare prin efect parasimpatolitic), pentru menținerea ritmului sinuzal după conversia electrică a flutterului și fibrilației, pentru profilaxia aritmiilor provocate de electroșoc, pentru oprirea tahicardiei ventriculare și suprimarea episoadelor de tahicardie paroxistică din cadrul sindromului WPW.

Chinidina este un *medicament greu de minuit*. Încă de la începutul tratamentului provoacă frecvent reacții adverse, care impun oprirea administrării la circa 30% dintre bolnavi. În tratament cronic variațiile individuale mari în metabolizare, ca și indicele terapeutic mic, fac dozarea dificilă.

*Toxicitatea cardiacă* este mare. Semnalele electrocardiografice ale acesteia sînt: prelungirea intervalului *QRS* cu 50% sau mai mult, prelungirea marcată a intervalului *Q—T*, scăderea voltajului complexului *QRS*. Dozele mari pot produce bloc atrioventricular (prin bloc de ramură bilateral). Uneori apar, paradoxal, aritmii generate de asincronismul repolarizării ventriculare — extrasistole, tahicardie, excepțional fibrilație ventriculară; aceste fenomene sînt independente de doză și sînt favorizate de hipokaliemie. S-au semnalat accidente hipotensive în condițiile injectării intravenoase, mai ales la bolnavii cu funcție cardiovasculară compromisă. Alte reacții adverse frecvente constau în: tulburări digestive,





greață, vomă, diaree, care pot apărea de la primele doze și obligă, deseori, la oprirea tratamentului. Dozele mari provoacă fenomene toxice minore, cunoscute sub numele de *cinconism*: *tinitus* și diminuarea auzului, tulburări de vedere, greață și vărsături, cefalee, tulburări psihice. Sînt posibile *reații alergice*, care se manifestă prin febră, accese de astm, colaps, chiar șoc anafilactic, trombocitopenie tardivă severă.

Chinidina este *contraindicată* la bolnavii cu bloc atrioventricular complet, deoarece în această situație poate opri inima prin suprimarea ritmului idioventricular. Se impune multă prudență, eventual evitarea medicamentului, în prezența insuficienței cardiace și a hipotensiunii arteriale, în intoxicația digitalică (poate agrava tulburările de conducere) și în caz de hiperkaliemie (deprimarea miocardică este accentuată).

În folosirea chinidinei trebuie avute în vedere *interacțiunile* posibile cu alte medicamente. Asocierea cu propranolol permite reducerea dozei de chinidină la jumătate (efect sinergic). Asocierea de vasodilatatoare necesită grijă, considerînd riscul accidentelor, hipotensive. Fenitoina, fenobarbitalul și alte inductoare enzimatice favorizează metabolizarea antiaritmicii și îi scurtează efectul. Dozele mari de bicarbonat și acetazolamida favorizează eliminarea chinidinei. Administrarea de chinidină la bolnavii sub tratament cu digoxină este urmată de creșterea considerabilă a concentrației de tonicardiac, impunînd micșorarea dozei acestuia.

### 9.1.2. PROCAINAMIDA

**Procainamida** (*procainamide*, *pronestyl*) este un compus de sinteză, care are *acțiuni similare chinidinei asupra miocardului*.

Se absoarbe bine cînd se administrează oral, cu o disponibilitate de 75—95%; absorbția este mai slabă în primele zile după infarctul acut de miocard. Se leagă puțin de proteinele plasmatic (15—20%). Concentrațiile plasmatic eficiente sînt de 3—6 mcg/ml, iar cele toxice de 9—14 mcg/ml. Este distribuită repede în țesuturi; volumul aparent de distribuție este de circa 2 l/kg, mai puțin în condiții de insuficiență cardiacă și șoc (circa 1,5 l/kg). Este metabolizată în proporție relativ mică în ficat, principalul metabolit — N-acetilprocainamida — fiind activ asupra inimii. N-acetiltransferaza, enzima responsabilă de metabolizare, prezintă o variație genetică bimodală, similară celei descrise în cazul acetilării izoniazidei. Eliminarea renală se face în proporție de 50—70%, sub formă nemetabolizată. *Clearance*-ul plasmatic total este de circa 10 ml/minut și kg, în condițiile acilării rapide și de 8,5 ml/minut și kg, la acilării lente. Timpul de înjumătățire plasmatic este de aproximativ 3 ore, ceea ce explică durata relativ scurtă a efectului. În insuficiența renală și în insuficiența cardiacă concentrația sanguină a procainamidei și N-acetilprocainamidei se administrează intravenos (în situațiile de urgență) sau oral. Introducerea intravenoasă se poate face intermitent, cite 100 mg injectate în decurs de 1 minut, la intervale de 2—5 minute, sub controlul electrocardiografei și presiunii arteriale, pînă la obținerea efectului sau la apariția reacțiilor adverse, fără a depăși doza totală de 1 g. O altă modalitate constă în perfuzarea unei doze de 600 mg (cite 20 mg/minut).



Pentru întreținerea efectului se fac perfuzii cu 500—1 000 mg la fiecare 6 ore, apoi se trece la calca orală. În condiții cronice se administrează oral 2—4 g/zi, fracționat, la intervale de 3—4 ore; la cardiaci și renali intervalul între doze trebuie mărit la 6—8 ore, datorită prelungirii timpului de înjumătățire, cu tendință la acumulare. Pentru stabilirea corectă a dozei se recomandă înregistrări electrocardiografice continue (Holter), care permit obiectivarea și cuantificarea eficacității; la nevoie se determină concentrația plasmatică a procainamidei și metabolismului N-acetilat.

Procainamida are *aceleași indicații ca și chinidina*. Rezultate bune se obțin în tahicardia paroxistică și extrasistolele ventriculare; poate fi folosită pentru reducerea tahicardiei ventriculare, dacă condițiile hemodinamice sînt satisfăcătoare, ca și pentru consolidarea reducerii tahicardiei ventriculare, după electroșoc. Este utilă pentru prevenirea recăderilor de flutter și fibrilație atrială, după cardioversie, și moderat eficace pentru conversia flutterului și fibrilației atriale cronice.

Procainamida provoacă relativ frecvent reacții adverse, dar în general este *mai bine suportată decît chinidina*. Are dezavantajul că deprimă marcat conducerea intraventriculară și contractilitatea miocardică și provoacă vasodilatație, ceea ce impune monitorizarea electrocardiografică și a presiunii arteriale în cazul injectării intravenoase. Supradozarea, semnalată prin lărgirea cu peste 50% a complexului QRS, poate fi cauză de extrasistole, tahicardie, chiar fibrilație ventriculară, bloc atrioventricular (prin bloc de ramură bilateral), hipotensiune arterială. Uneori apar tulburări neuropsihice: amețeli, tremor, fenomene psihotice cu halucinații, depresie mintală. În condițiile administrării orale se pot produce tulburări digestive: anorexie, greață, vomă, diaree. Ca reacții alergice s-au semnalat, relativ frecvent, febră și urticarie. Rareori, în administrare prelungită, pot surveni granulocitopenie, chiar agranulocitoză (se controlează periodic sîngele); este posibilă, de asemenea, apariția unui sindrom lupoid, reversibil la oprirea medicației.

Contraindicațiile sînt aceleași ca pentru chinidină. Blocul, insuficiența cardiacă severă, starea de șoc contraindică antiaritmicul. Introducerea intravenoasă trebuie evitată în caz de hipotensiune. La astmatici este necesară prudență.

### 9.1.3. AJMALINA ȘI LORAJMINA

*Ajmalina (ajmaline, cardiorythmine)*, alcaloid din *Rauwolfia*, are *prietăți asemănătoare procainamidei*. Dozele terapeutice, la om, *prelungesc timpul de conducere* la nivelul atriului, nodului atrioventricular și mai ales în sistemul Hiss-Purkinje. De asemenea este *prelungită perioada refractară a fasciculului accesoriu* la bolnavii cu sindrom WPW. Efectul este de *scurtă durată*, corespunzător unui timp de înjumătățire de 5—8 minute. Este eficace în aritmiile ventriculare, extrasistole, tahicardie.

Sulfatul de ajmalină se injectează intravenos, lent, 50 mg într-un minut, sau fracționat, cîte 10 mg la fiecare 30—60 secunde; se poate repeta de 4—6 ori/zi, sub controlul presiunii arteriale și al electrocardio-





gramei. Scăderea presiunii arteriale sau alungirea excesivă a complexului QRS impun oprirea injectării. Pe cale orală este puțin eficace.

Lorajmina (*lorajmine, viaductol*), derivat semisintetic cloracetat al ajmalinei, are efect ceva mai durabil și deprimă mai puțin miocardul.

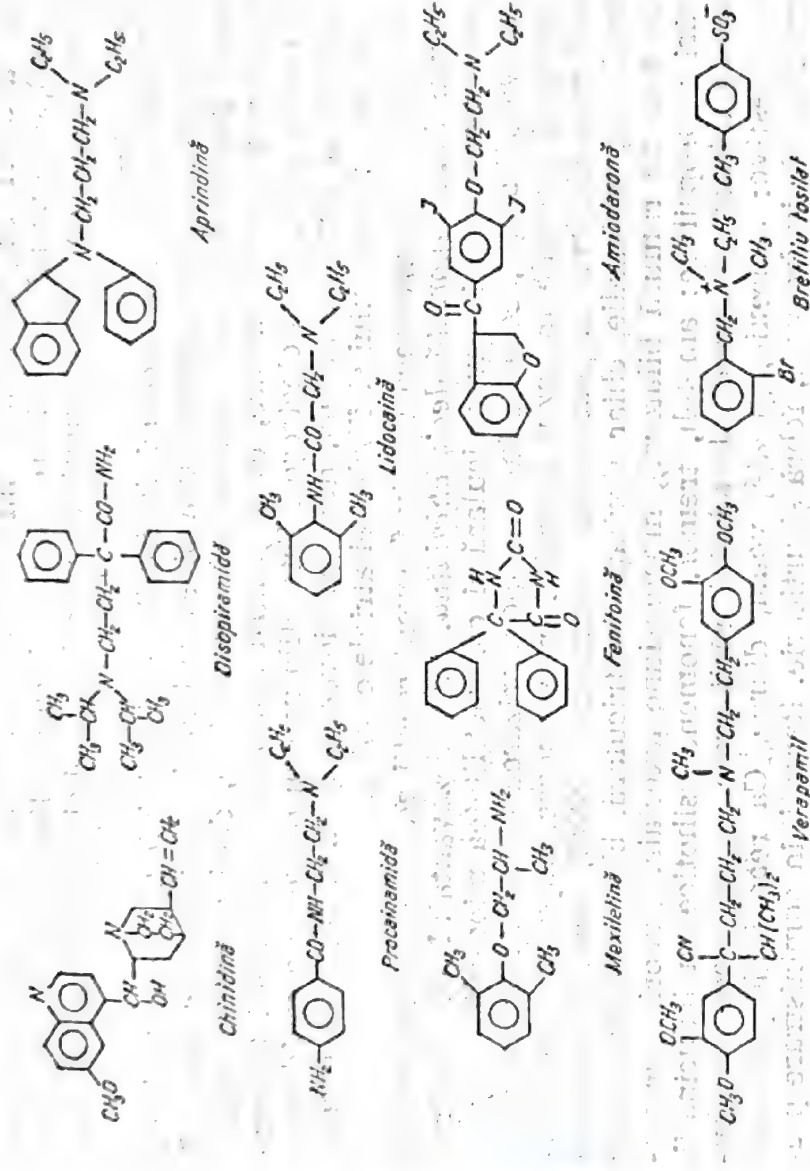


Fig. 32. — Structura chimică a unor medicamente antiaritmice.

Se injectează intravenos, doza de 100 mg fiind echivalentă cu cea de 50 mg ajmalină. Se poate administra și pe cale orală, dar eficacitatea este slabă.

#### 9.1.4. DISOPIRAMIDA ȘI APRINDINA

**Disopiramida** (*dysopiramide, norpace, rythmodan*), un compus de sinteză, are efecte electrofiziologice cardiace asemănătoare chinidinei și procainamidei. Modificările electrofiziologice sunt puțin evidente pentru dozele terapeutice, acțiunea directă, deprimantă, la nivelul diferitelor funcții ale miocardului fiind — în mare parte — antagonizată de acțiunea anti-colinergică. În aceste condiții, disopiramida provoacă o creștere moderată a perioadei refractare a atrului și nodului atrioventricular. Când nodul sinusal este bolnav, antiaritmicul are efect net de deprimare a automatismului său. De asemenea, în prezența tulburărilor de conducere în sistemul Hiss-Purkinje, poate produce o creștere evidentă a timpului de conducere în această porțiune a miocardului specific.

Disopiramida se absoarbe bine din tubul digestiv, realizând concentrația plasmatică maximă la 2 ore după administrare. Concentrația plasmatică terapeutică este de circa 3 mcg/ml. Se leagă de proteinele plasmatică în proporție de 30%. Volumul aparent de distribuție este de aproximativ 6,8 l/kg. Se elimină prin rinichi, 55% sub formă neschimbată. Timpul de înjumătățire este de 6—8 ore, dar crește până la 20% în insuficiența renală.

Disopiramida se administrează pe cale orală, cite 400—600 mg/zi (în 4 doze), pentru tratamentul extrasistolelor atriale și al aritmiilor supraventriculare și pentru menținerea ritmului sinuzal după cardioversiune. Este de ales la bolnavii care nu suportă chinidina și procainamida. În tahicardiile paroxistice ventriculare rezultatele sînt modeste; dozele necesare sînt ceva mai mari (800—1 000 mg/zi). Există și forme injectabile, care pot fi încercate în aritmiile ventriculare.

Medicamentul este de obicei *bine suportat*. Provoacă relativ frecvent reacții nedorite minore, de tip atropinic: uscăciunea gurii, tulburări de vedere, constipație, dificultate în micțiune. Rareori pot apărea tulburări digestive: greață, vomă, diaree, dureri abdominale. Deprimarea miocardului poate avea consecințe adverse la bolnavii cu deficit de pompă cardiacă. Folosirea în condiții de insuficiență renală și la hepatici impune prudență și micșorarea dozelor (risc de acumulare). Injectarea intravenoasă produce uneori hipertensiune arterială trecătoare (prin creșterea rezistenței vasculare).

**Aprindina** (*apridinge, fiboran*), un alt compus sintetic, este *asemănătoare* chimic și farmacodinamic cu *procainamida*. Dozele terapeutice provoacă următoarele modificări electrofiziologice la nivelul inimii: *prelungirea timpului de conducere* în miocardul atrial, nodul atrioventricular și mai ales *în sistemul Hiss-Purkinje*, creșterea perioadei refractare a nodului atrioventricular și a fasciculului accesoriu (WPW). Efectul este de *lungă durată*, corespunzător unui timp de înjumătățire de 20—28 de ore.

Aprindina se administrează obișnuit pe cale orală, 50—150 mg/zi (în 2 prize, la interval de 12 ore), fiind utilă în aritmiile ventriculare — tratamentul extrasistolelor, prevenirea recăderilor de tahicardie paroxistică. Se poate injecta intravenos pentru reducerea tahicardiei ventriculare, dar nu are avantaje față de procainamidă sau ajmalină.

Ca reacții adverse, dozele mari pot provoca tulburări neurologice: tremor, ataxie, chiar rigiditate extrapiramidală, mai frecvente la bătrîni. S-au semnalat rareori reacții alergice, leucopenie, excepțional agranulocitoză.

## 9.2. LIDOCAINA ȘI FENITOINA

### 9.2.1. LIDOCAINA

**Lidocaina** (*lidocaine, lignocaine, xilină*), anestezic local cu structură amidică, influențează nesemnificativ inima normală, dar are proprietăți antiaritmice marcate.





PROPRIETĂȚILE ELECTROFIZIOLOGICE ȘI VEGETATIVE ALE  
PRINCIPALELOR ANTIARITMICE\*

| Medicamentul              | Modificări electrofiziologice celulare |                                    |   |  | Efecte vegetative la nivelul inimii |
|---------------------------|--|------------------------------------|---|--|-------------------------------------|
|                           | Viteza depol. diast. spontane (f. 4)   | Viteza depol. sist. (f. 0)         | Durata pot. act. și per. refr. (f. 1, 2, 3) | Modificări ale unor parametri electrofiziologici, importante în tratamentul aritmiilor   |                                     |
| Chinidină<br>Procainamidă | ↓                                      | ↓                                  | ↑   | ↑PRE atr., s. HP, f. acc.<br>↑TC s. HP   | parasim-patoli-tic +                |
| Ajmalină                  | ↓                                      | ↓                                  | ↑   | ↑TC s. HP, f. acc.<br>↑PRE f. acc.   | —                                   |
| Disopiramidă              | ↓                                      | ↓                                  | ↑   | ↑PRE atr., n. AV   | parasim-patoli-tic +                |
| Aprindină                 | ↓                                      | ↓                                  | ↑   | ↑TC s. HP  | —                                   |
| Lidocaină                 | ↓                                      | →↑(mioc. depol.)<br>↓(tulb. cond.) | ↓   | suprimarea autom. s. HP<br>↓TC s. HP, ventr. (miocard depolarizat)<br>↓PRE s. HP, ventr. | —                                   |
| Fenitoină                 | ↓                                      | ↓                                  | ↓   | suprimarea autom. s. HP<br>↓TC s. HP, ↓PRE s. HP, ventr.                                 | —                                   |
| Mexiletină                | ↓                                      | ↓                                  | ↓   | ↑TC n. AV, ↑PRE n. AV  | simpatoli-tic +++                   |
| Propranolol               | →↓(stim. simp.)                        | →↓(stim. simp.)                    | →↓(stim. simp.)                             | ↑PRE atr. n. AV, s. HP, ventr. f. acc.<br>↑TC n. AV, f. acc.                             | simpatoli-tic ++                    |
| Amiodaronă                | ↓                                      | →                                  | (↑ f. 2)                                    | ↑TC n. AV  | —                                   |
| Verapamil                 | ↓                                      | →                                  | ↑   | ↑prag. fibril. ventr.<br>↑PR atr., s. HP, ventr.   | simpatoli-tic +++                   |
| Bretiliu                  | →↑                                     | →                                  | ↑   |  |                                     |

\* ↑=crește, ↓=scade, →=nu modifică, PRE=perioada refractară efectivă, TC=timp de conducere, atr.=atriu, ventr.=ventricul, n.AV=nod atrioventricular, s.HP=sistem Hiss-Purkinje, f. acc.=fascicul accesoriu.

Lidocaina inhibă depolarizarea spontană diastolică (faza 4), deprimând consecutiv automatismul miocardului specific. Automatismul nodului sinuzal este puțin influențat, cu excepția cazurilor de boală a nodului sinuzal; *automatismul* este evident *deprimat la nivelul sistemului Hiss-Purkinje* cu consecințe antiectopice. Conducerea și responsivitatea membrană nu sînt practic modificate cînd miocardul este normal. În condiții patologice care provoacă depolarizare (de exemplu în prezența ischemiei), antiaritmicele *reface polaritatea, grăbind consecutiv conducerea și mărind responsivitatea în sistemul Hiss-Purkinje și mușchiul ventricular*. Această acțiune poate contribui la oprirea unor aritmii prin reîntrare. Atunci cînd există tulburări de conducere, lidocaina poate deprima conducerea atrio-ventriculară. Durata potențialului de acțiune este scurtată la nivelul fibrelor Hiss-Purkinje și al ventriculului contractil. De asemenea este *scurtată*, dar în măsură mai mică, *perioada refractară efectivă*; raportul perioadă refractară/potențial de acțiune este crescut. Durata mai mică a potențialului de acțiune poate contribui la suprimarea aritmiilor prin reîntrare.

Efectele asupra inimii se datoresc influențării directe a celulelor miocardului. Antiaritmicele crește efluxul bazal de ioni de potasiu, ceea ce întîrzie depolarizarea diastolică. Mecanismul ionic al modificărilor potențialului de acțiune nu este precizat.

Lidocaina se absoarbe bine din tubul digestiv, dar este *metabolizată în proporție mare la prima trecere prin ficat*, astfel că disponibilitatea după administrarea orală este de circa 35% din doza ingerată, prezentînd variații individuale mari. În sînge se leagă în proporție de aproximativ 50% de proteine (pentru dozele terapeutice). Concentrațiile plasmactice eficace sînt de 1,2—5 mcg/ml; fenomene toxice pot apărea la concentrații de 6—10 mcg/ml. Volumul aparent de distribuție este de 1,1 l/kg. Epurarea se face predominant prin metabolizare hepatică, *clearance-ul* fiind apropiat de valoarea fluxului sanguin în ficat. Timpul de înjumătățire este de 1/2—2 ore. Ciroza hepatică, infarctul acut de miocard, insuficiența cardiacă severă, starea de șoc cresc timpul de înjumătățire și măresc concentrația plasmatică a lidocainei. Asocierea propranololului (care diminuează fluxul sanguin hepatic) mărește de asemenea concentrația plasmatică, necesitînd micșorarea dozei.

Lidocaina se administrează obișnuit pe cale intravenoasă. În scop curativ se injectează lent 1—1,5 mg/kg (50—100 mg), repetînd — la nevoie — după jumătate de oră. În scop profilactic se introduce o perfuzie intravenoasă cu 1—4 mg/minut, nedepășind 4 g/zi. Poate fi injectată și intramuscular, 250—300 mg; în aceste condiții efectul se instalează după aproximativ 15 minute și se menține pînă la 2 ore.

Lidocaina este utilizată mai ales în serviciile de terapie intensivă și asistență de urgență a cardiilor, fiind eficace în *combaterea aritmiilor ventriculare periculoase*: extrasistole frecvente, tahicardie ventriculară la bolnavii cu infarct acut de miocard, în cadrul chirurgiei cardiace sau care survin în timpul cateterismului. De asemenea este avantajoasă pentru profilaxia recăderii tahicardiei ventriculare, suprimată în prealabil prin șoc electric sau alte antiaritmice. O altă indicație sînt aritmiile digitale — tahicardie atrială cu bloc, tahicardie joncțională, aritmii ventriculare.





Antiaritmicul este, de regulă, *bine suportat circulator*, dar dozele excesive scad presiunea arterială și deprimă miocardul. Reacțiile adverse constau predominant în tulburări neurologice și psihice: paretezii, diminuarea auzului, somnolență, agitație, dezorientare, secuse musculare. Dozele excesive provoacă convulsii, comă, paralizia respirației. Contraindicațiile sînt blocul complet (poate suprima automatismul idioventricular), insuficiența hepatică severă (risc crescut de reacții toxice), antecedentele convulsive și alergia la lidocaină.

**Mexiletina** (*mexiletine, mexitel*) are proprietăți electrofiziologice care o situează între chinidină și lidocaină, mai aproape de ultima. Ca și lidocaina scurtează durata potențialului de acțiune și perioada refractară efectivă în sistemul Hiss-Purkinje, dar scade marcat viteza depolarizării sistolice în acest sistem și în miocardul contractil. *Se absoarbe bine după administrarea orală*, realizînd concentrații plasmatic maxime în 2—4 ore. Concentrația efacace este de 1—2 mcg/ml plasmă. Epurarea se face practic în totalitate prin metabolizare hepatică. Timpul de înjumătățire plasmatic este de circa 10 ore.

Mexiletina se administrează oral, inițial 400 mg, apoi cîte 200 mg la fiecare 8 ore. La nevoie se introduce intravenos, la început 50—250 mg în 5—10 minute, apoi în perfuzie, în prima oră 250 mg, în următoarele 2 ore cîte 125 mg, apoi 30—60 mg/oră. Este indicată în *aritmile ventriculare* — extrasistole, tahicardie, în cadrul cardiopatiei ischemice și a infarctului, profilactic și curativ. De asemenea poate fi utilă în aritmile ventriculare produse de digitale.

Ca reacții adverse, greața și voma sînt relativ frecvente; rareori pot surveni ameteli și halucinație. Supradozarea, mai ales în condițiile injectării intravenoase, poate provoca bradicardie, hipotensiune, convulsii (se injectează atropină și benzodiazepină). Mexiletina este contraindicată în prezența tulburărilor severe de conducere în miocard. Bradicardia, hipotensiunea, insuficiența cardiacă, bolile renale și hepatice impun multă prudență. În parkinsonism poate agrava tremorul.

## 9.2.2. FENITOINA

**Fenitoina** (*phenytoin, dilantin*), o hidantoină antiepileptică, exercită asupra miocardului influențe *asemănătoare* cu cele ale *lidocainei*. Dozele terapeutice, la om, nu modifică practic proprietățile miocardului normal, cu excepția unei scăderi evidente a duratei potențialului de acțiune și a perioadei refractare efective la nivelul sistemului Hiss-Purkinje. În intoxicația digitalică, antiaritmicul poate aboli automatismul anormal al acestui sistem. *Conducerea nu este semnificativ modificată*, dar — în condițiile unui miocard patologic — conducerea atrioventriculară poate fi deprimată.

Fenitoina se absoarbe, de regulă, complet, dar lent, din tubul digestiv. Există variații individuale și variații în funcție de calitatea formei farmaceutice în procesul de absorbție. Se leagă în proporție mare de proteinele plasmatic — în jur de 90% pentru dozele terapeutice; proporția legată scade la bolnavii cu uremie, insuficiență hepatică și hipoproteinemie. Concentrațiile plasmatice efacace sînt de 10—18 mcg/ml, iar cele



toxice depășesc 20 mcg/ml. Distribuirea tisulară se face relativ rapid, într-un volum lichidian de 0,64 l/kg. Este epurată în mare măsură (50—75%) prin metabolizare (hidroxilare în ficat). Procesul este saturabil pentru dozele terapeutice mari — cinetica, dependentă de doză, mărește riscul reacțiilor toxice. *Epurarea se face lent*, timpul de înjumătățire plasmatică fiind de circa 22 de ore.

Fenitoina este un antiaritmik cu spectru îngust, folosit în principal în *aritmii digitale* — tahiaritmii supraventriculare cu bloc atrioventricular, extrasistole și tahicardie ventriculară — unde este efice, fără să agraveze tulburările de conducere, obișnuit prezente. Se introduce în injecții intravenoase intermitente, lent, sub formă diluată (soluția concentrată este iritantă prin reacția alcalină). Doza recomandată este de 50—100 mg (cel mult 50 mg/minut), la intervale de 5—10 minute, până la rezolvarea aritmiei sau la apariția de reacții toxice, fără a depăși 1 g în prima zi și 500 mg în a 2-a. Se poate administra și pe cale orală — 600—1 000 mg în prima zi, 500—750 mg în a 2-a și a 3-a zi, apoi cîte 400 mg/zi (administrarea îndelungată nu este avantajoasă).

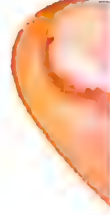
Reacțiile adverse cele mai frecvente, în condițiile folosirii pentru timp scurt ca antiaritmik, au caracter toxic și constau în tulburări cerebeloase reversibile — vertij, greață, vomă, nistagmus, ataxie. Introducerea intravenoasă impune prudență în prezența hipotensiunii, bradicardiei marcate, blocului atrioventricular și insuficienței cardiace grave, deși este mai bine suportată circulator decît chinidina, procainamida și propranololul. Dozarea trebuie făcută cu grijă la bolnavii cu insuficiență hepatică (metabolizare deficitară), la uremici și la cei cu hipoalbuminemie (concentrația formei libere în plasmă este crescută).

Fenitoina are interacțiuni numeroase cu alte medicamente. În utilizarea de scurtă durată ca antiaritmik trebuie avută în vedere posibilitatea deplasării de pe proteinele plasmactice de către fenilbutazonă, salicilați și sulfamide, cu riscul de reacții toxice consecutive. Interacțiunile asupra procesului de metabolizare intervin numai în cazul administrării îndelungate (de obicei ca antiepileptic).

### 9.3. PROPRANOLOLUL ȘI ALTE BLOCANTE BETA-ADRENERGICE

Blocantele beta-adrenergice împiedică efectele stimulante cardiace, de tip beta<sub>1</sub>, provocate de excitarea simpatică sau catecolaminergică.

Frecvența inimii nu este practic influențată în repaus, dar în condiții de efort sau în alte situații de solicitare simpatică — catecolaminergică —, blocantele beta-adrenergice împiedică tahicardia. Se produce o scădere a automatismului sinuzal, depolarizarea spontană diastolică (faza 4) fiind încetinită. La nivelul nodului atrioventricular și al sistemului Hiss-Purkinje, creșterea vitezei depolarizării diastolice, inițierea *de novo* a acestei depolarizări sau postdepolarizarea, care pot apărea sub influența simpaticului, generînd aritmii ectopice, sînt de asemenea evitate. Efectul se datorește împiedicării acțiunii catecolaminelor de frinare a efluxului de potasiu (care favorizează depolarizarea diastolică).





TABELUL XLII

**CITEVA CARACTERISTICI FARMACOCINETICE ALE UNOR  
MEDICAMENTE ANTIARITMICE**

| Medica-<br>mentul      | Absorb-<br>ție diges-<br>tivă    | Concentrație<br>plasmatică |                | Legare<br>de pro-<br>teinele<br>plasma-<br>tice | Moda-<br>lități<br>princi-<br>pale de<br>epurare                     | Timp<br>de in-<br>jumă-<br>tățire | Stări patologice<br>care favori-<br>zează creșterea<br>concentrației<br>plasmatică |
|------------------------|----------------------------------|----------------------------|----------------|---|--|-----------------------------------|--|
|                        |                                  | eficace                    | toxică         |   |  |                                   |  |
| Chini-<br>dină         | 80%                              | 2,5—6<br>mcg/ml            | 6—14<br>mcg/ml | 70—85%  | meta-<br>boli-<br>zare<br>hepa-<br>tică                              | 6,7 ore                           | insuficiență<br>hepatică,<br>vîrstă în-<br>întată                                  |
| Procain-<br>amidă      | 75—95%                           | 3—6<br>mcg/ml              | 9—14<br>mcg/ml | 15—20%  | elima-<br>nare<br>renală   | 3 ore                             | insuficiență<br>renală, in-<br>suficiență<br>cardiacă                              |
| Diso-<br>pira-<br>midă | 83%                              | 3<br>mcg/ml                | —              | 30%   | climi-<br>nare<br>renală,<br>meta-<br>boli-<br>zare<br>hepa-<br>tică | 6—8<br>ore                        | insuficiență<br>renală, in-<br>suficiență<br>hepatică                              |
| Lido-<br>caină         | dispo-<br>nibi-<br>litate<br>35% | 1,2—5<br>mcg/ml            | 6—10<br>mcg/ml | 50%   | meta-<br>boli-<br>zare<br>hepa-<br>tică                              | 1,5—2<br>ore                      | insuficiență<br>hepatică, in-<br>farkt acut<br>de miocard                          |
| Feni-<br>toină         | 98%                              | 10—18<br>mcg/ml            | 20<br>mcg/ml   | 90%   | meta-<br>boli-<br>zare<br>hepa-<br>tică                              | 22 ore                            | insuficiență<br>hepatică, u-<br>remie, hipo-<br>albuminemie                        |
| Propra-<br>nolol       | dispo-<br>nibi-<br>litate<br>36% | 0,015—1<br>mcg/ml          | —              | 93%   | meta-<br>boli-<br>zare<br>hepa-<br>tică                              | 3,9 ore                           | insuficiență<br>hepatică   |

Viteza de creștere a potențialului de acțiune (faza 0), respectiv viteza de conducere la nivelul nodului sinuzal și al nodului atrioventricular, crescute prin stimularea adrenergică, sînt scăzute prin blocarea beta-adrenergică. De asemenea, repolarizarea accelerată, cu scurtarea duratei potențialului de acțiune și a perioadei refractare în nodul atrioventricular și sistemul Hiss-Purkinje, revin către valorile normale. Consecutiv acestor acțiuni, beta-blocantele au proprietăți antiaritmice, evidente mai cu



seamă în tulburările de ritm provocate direct sau indirect prin stimulare simpatică, ca și în aritmiile digitale.

Propranololul (*inderal*) este principalul *blocant beta-adrenergic* folosit terapeutic. Beneficiul în aritmii se datorește, în principal, micșorării frecvenței descărcării centrilor cu funcție de *pacemaker* (primară sau secundară), încetinirii conducerii atrioventriculare și prelungirii perioadei refractare a nodului atrioventricular. Aceste efecte sînt cu atît mai intense cu cît controlul simpatic, înainte administrării medicamentului, este mai marcat.

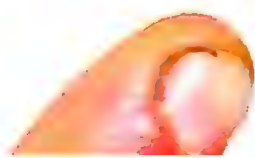
În afara împiedicării influențelor beta-adrenergice asupra inimii, propranololul are un *efect de tip chinidinic*, de stabilizare membranară, exercitat direct asupra celulelor miocardice. Acest efect, care apare numai la concentrațiile mari, nu pare să fie implicat semnificativ în combaterea aritmiilor.

Propranololul se absoarbe bine din intestin, dar este în parte inactivat la primul pasaj hepatic. Este metabolizat aproape în întregime; unii din produșii de biotransformare păstrează eficacitatea. Timpul de înjumătățire, de aproape 4 ore, este mult prelungit la hepatici și în condițiile unui flux sanguin redus în ficat — de exemplu la cardiaci.

Propranololul este un *antiaritmie cu spectru larg*, dar eficacitatea sa nu este de regulă superioară unor medicamente cu acțiune mai specifică, iar efectele secundare pot fi uneori dăunătoare. Este indicat, în principal, în *aritmiile de origine simpatocatecolaminergică*: tahicardie sinuzală supărătoare, prin hipersimpaticotonie sau la hipertiroidieni, extrasistole supărătoare și crize de tahicardie atrială — joncțională sau ventriculară — declanșate de emoție sau efort. În fibrilația atrială propranololul micșorează ritmul ventricular; este avantajos asociat digitalicelor, atunci cînd acestea nu pot controla frecvența ventriculară. Asociat chinidinei permite reducerea dozei acesteia, evită accelerarea ritmului ventricular (care poate apărea uneori consecutiv acțiunii vagolitice a chinidinei) și poate restaura ritmul sinuzal. Este de asemenea util în fibrilația din cadrul cardiomiopatiei hipertrofice. O altă indicație sînt unele aritmii digitale — extrasistole supraventriculare și ventriculare (fără bradicardie și tulburări de conducere), tahicardie supraventriculară și ventriculară (medicamentul de primă alegere rămîne însă fenitoina, mai ales dacă există semne de insuficiență cardiacă).

Se administrează obișnuit oral, dozele utile fiind de 40—120 mg/zi (fracționat, la intervale de 6 ore). În urgențe se poate injecta intravenos lent cite 1—2 mg, repetat la nevoie, la fiecare 5 minute, pînă la cel mult 0,1 mg/kg.

Privarea inimii de influențele stimulatoare beta-adrenergice poate avea consecințe dăunătoare. Se pot produce bradicardie sinuzală excesivă, bloc atrioventricular de diverse grade, deprimarea forței contractile a miocardului. Atunci cînd există un deficit de pompă și funcția adecvată a inimii este dependentă de ajutorul simpatic, propranololul, mai ales injectat intravenos, poate determina decompensarea sau poate declanșa insuficiența ventriculară stîngă acută la bolnavii cu insuficiență cardiacă. Răspunsul inotrop la tonicardice nu este împiedicat, iar cel la glucagon este doar parțial antagonizat. Beta-blocantele trebuie evitate sau, după caz, folosite cu grijă în insuficiența cardiacă; calea intravenoasă este





contraindicată, iar administrarea orală este permisă numai după compensarea prin tonicardice și diuretice.

Alte reacții adverse constau în *agravarea astmului bronșic*, activarea ulcerului, reacții hipoglicemice la diabeticii tratați cu insulină sau sulfamide, astenie.

Alprenololul (*aptin*), oxprenololul (*trasicor*), pindololul (*visken*) sînt *beta-blocante* care au și *proprietăți simpatomimetice* (acționează ca agoniști parțiali). Ele nu modifică sau provoacă o ușoară stimulare a funcțiilor inimii cînd controlul simpatic este slab, dar au efect deprimant, ca și propranololul, în condițiile unei activități simpaticice marcate. De aceea, această particularitate farmacodinamică nu este importantă clinic, nereprezentînd un avantaj în tratamentul aritmiilor de natură catecolaminergică. Riscurile preparatelor de acest fel, la bolnavii cu insuficiență cardiacă, nu sînt probabil mai mici.

Atenololul (*tenormin*), metoprololul (*beloc*) blochează cu oarecare selectivitate receptorii  $\beta_1$ -adrenergici. Dozele terapeutice mici au *efec-tele limitate la inimă*, ceea ce reprezintă un avantaj atunci cînd aritmia coincide cu astmul bronșic.

#### 9.4. AMIODARONA

Amiodarona (*amiodarone*, *cordarone*), un compus iodat de sinteză, micșorează automatismul nodului sinuzal datorită scăderii pantei depolarizării diastolice, producînd consecutiv bradicardie. De asemenea deprimă automatismul potențial al nodului atrioventricular și întîrzie conducerea la acest nivel, efect evident în condițiile unui ritm atrial rapid. Conducerea este încetinită și în căile accesorii (sindrom WPW). O proprietate caracteristică constă în *prelungirea marcată a duratei potențialului de acțiune și a perioadei refractare* în tot miocardul, datorită *alungirii procesului de repolarizare* (mai ales pe seama fazei 3). Electrocardiografic se observă deformarea undei T, eventual apariția de unde U. Aceste efecte sînt consecința *inhibării specifice a efluxului de potasiu* (fără afectarea curenților de sodiu și calciu). Mecanismul intim de acțiune nu este cunoscut; s-a descris o *frenare nespecifică a influențelor adrenergice*.

În afara proprietăților antiaritmice, amiodarona este un antianginos eficient.

Administrată oral se absoarbe lent. În primele zile de tratament medicamentul *se acumulează cu încetul* în diferite țesuturi, mai ales în mușchi și țesutul adipos. Concentrația plasmatică maximă se realizează după 5 zile, valorile pentru doza obișnuită fiind de 1—2 mcg iod/ml. Eliminarea începe după cîteva zile și se echilibrează cu aportul după o perioadă de circa o lună de tratament. Cea mai mare parte se elimină prin scaun, după trecerea prin ficat; o mică cantitate de iod se desface din moleculă și se elimină renal (6 mg iod în 24 ore). Timpul de înjumătățire este de 28 zile. După oprirea tratamentului *eliminarea se prelungește* pe o perioadă de pînă la 7 luni.

Amiodarona se administrează obișnuit pe cale orală, în doză de atac de 600 mg/zi (3 comprimate), timp de 8—10 zile, apoi în doză de întreținere de 200—400 mg/zi, cîte 5 zile în fiecare săptămînă (pentru a men-



ține un stoc tisular, care să asigure efectul terapeutic fără reacții adverse). În situațiile de urgență se pot injecta intravenos 5 mg/kg, continuând cu perfuzii a câte 300 mg în 250 ml soluție glucozată (introduse în 1/2—2 ore), repetat de 2—3 ori/zi. Tratamentul pe cale orală trebuie început de la prima perfuzie, înlocuind în continuare calea intravenoasă.

Amiodarona este de ales în *aritmii rezistente la alte medicamente*. Poate fi eficace pentru tratamentul extrasistolelor atriale sau ventriculare supărătoare, pentru prevenirea recăderilor de tahicardie atrială, joncțională, ventriculară, în sindromul WPW. Poate fi folosită și la bolnavii cu insuficiență cardiacă sau infarct acut de miocard.

Reacțiile adverse sînt relativ frecvente și pot fi severe în caz de supradozare. În condițiile administrării îndelungate se formează uneori depozite corneene pigmentare (lipofuxină, melanină), reversibile lent. Depozitele corneene subpupilare nu contraindică tratamentul, dar acesta trebuie oprit cînd după administrarea prelungită de doze mari, fără pauze, apar tulburări de vedere — halouri colorate strălucitoare. Un fenomen nedorit rar este fotosensibilizarea (se evită expunerea la soare); foarte rar dozele excesive (de ordinul a 600 mg zilnic, continuu timp de 2 ani) produc hiperpigmentarea pielii, foarte lent reversibilă. Alte fenomene de supradozare sînt *hipotiroidia*, mai rar hipertiroidia, de asemenea lent reversibile. Aportul de iod, conținut în molecula medicamentului, interferează cu anumite probe funcționale ale tiroidei (fixarea radioiodului, PBI). Injectarea intravenoasă poate fi cauză de hipotensiune, senzație de căldură, sudorație, greață, reversibile. Uneori perfuzia determină iritarea venei.

Amiodarona este contraindicată în caz de bradicardie sinuzală și bloc sinoatrial, bloc atrioventricular, boli ale tiroidei și la femeile însărcinate (risc tiroidian fetal). Introducerea intravenoasă trebuie evitată la bolnavii cu hipotensiune marcată sau în colaps cardiovascular.

#### TABELUL XLIII MEDICAMENTE UTILE ÎN ARITMII (alături de alte mijloace terapeutice)

**Extrasistole atriale:** chinidină, procainamidă, disopiramidă, amiodaronă, propranolol.

**Flutter atrial și fibrilație atrială:**

- **reducere:** electroșoc; chinidină, procainamidă, disopiramidă
- **rărirea frecvenței ventriculare:** digitalice, eventual asociere cu propranolol sau verapamil
- **profilaxie:** chinidină, procainamidă, disopiramidă, propranolol.)

**Tahicardie supraventriculară:**

- **reducere:** stimulare vagală, edrofoniu, fenilefrină, metaraminol, metoxamină; digoxină (i. v.), chinidină, procainamidă, disopiramidă, propranolol
- **profilaxie:** chinidină, procainamidă, disopiramidă, propranolol, fenitoină.

**Extrasistole ventriculare:** lidocaină, chinidină, procainamidă, disopiramidă, fenitoină.

**Tahicardie ventriculară (infarct de miocard):**

- **reducere:** electroșoc; lidocaină, procainamidă, bretiliu
- **profilaxie:** procainamidă, propranolol, chinidină, disopiramidă, fenitoină.

**Fibrilație ventriculară:** electroșoc, lidocaină, procainamidă, bretiliu.

**Aritmii digitalice:** clorură de potasiu, lidocaină, fenitoină, propranolol.



## 9.5. VERAPAMILUL

Verapamilul (*isoptine*) deprimă automatismul sinuzal și, în special, prelungește timpul de conducere intranodal. Efectul se datorește *inhibării influxului lent de ioni de calciu* către interiorul celulelor miocardice, important mai ales în faza de platou a procesului de repolarizare (faza 2). Interesul terapeutic derivă, în principal, din creșterea funcției de frână a nodului atrioventricular, pentru impulsurile care vin de la atriu către ventricul, ceea ce explică utilitatea în aritmiile supraventriculare — fibrilație, tahicardie, flutter — îndeosebi când digitalicele nu sînt suficiente pentru a rări cît trebuie frecvența ventriculară. De asemenea verapamilul poate reduce crizele de tahicardie joncțională prin ritm reciproc.

În afara efectului antiaritmice, verapamilul este un antianginos eficace.

Se administrează oral, 120—360 mg/zi, fracționat în 3—4 prize, de preferință la mese (pentru a evita arsurile epigastrice). La nevoie poate fi introdus intravenos, inițial 5 mg în 2—3 minute, continuînd eventual cu o perfuzie conținînd 15 mg în 250 ml soluție glucozată, introdusă în 8 ore; pentru trecerea la calea orală se recomandă administrarea a 120 mg cu 2 ore înaintea terminării perfuziei.

Folosirea terapeutică a verapamilului este legată de unele riscuri: *deprimarea excesivă a conducerii atrioventriculare*, *deprimarea contractilității miocardice* (care se datorește tot inhibării influxului de ioni de calciu). Blocul atrioventricular complet reprezintă o contraindicație, iar blocul incomplet, ca și bradicardia, impun multă prudență sau evitarea medicamentului. Alte contraindicații sînt infarctul acut de miocard, insuficiența cardiacă necompensată (este necesară digitalizarea prealabilă), șocul cardiogen, hipotensiunea, mai ales cea severă. Asocierea cu propranololul este riscantă, ambele substanțe deprimînd automatismul sinuzal, conducerea atrioventriculară și contractilitatea miocardică; asocierea cu digitalicele poate determina, de asemenea, deprimarea excesivă a conducerii atrioventriculare. Administrarea concomitent cu medicamente antihipertensive și cu alte antiaritmice necesită prudență și doze scăzute.

## 9.6. BRETILIUL

Bretiliul (*bretylum tosylate*, *bretylate*, *bretylol*), un compus cuaternar de amoniu obținut prin sinteză, cu proprietăți neurosimpatolitice, folosit inițial ca antihipertensiv, este un antiaritmice de tip particular. Electrofiziologic provoacă alungirea duratei potențialului de acțiune și a perioadei refractare la nivelul atriului, al sistemului Hiss-Purkinje și al ventriculului contractil. În mod caracteristic crește pragul pentru fibrilația ventriculară. Aceste efecte se datoresc probabil influențării directe a miocardului. În anumite condiții poate favoriza repolarizarea fibrelor miocardice depolarizate patologic — efect atribuit eliberării inițiale de noradrenalină din terminațiile simpatice.

Antiaritmicele este rezervat pentru tratamentul aritmiilor ventriculare grave, recidivante, rezistente la alte tratamente — tahicardie ventricu-



lară, chiar fibrilație ventriculară. Se folosește sub formă de tosilat de bretiliu, în perfuzie intravenoasă, 5—10 mg/kg, introduse în 10 minute pînă la cîteva ore. În caz de urgență extremă se injectează intravenos direct 5 mg/kg, doza putînd fi repetată, la nevoie, după 30 de minute.

Bretiliul are un *indice terapeutic mic*. Administrarea se face în condiții de monitorizare clinică și electrică, în unitățile de terapie intensivă. Poate provoca greață și vomă, hipotensiune arterială, uneori severă, mai rar hipertensiune (uneori, la începutul introducerii intravenoase). Este contraindicat în caz de insuficiență cardiacă congestivă severă, bloc atrio-ventricular, bradicardie sinuzală sau nodală marcată.

#### CITEVA PREPARATE MEDICAMENTOASE ROMÂNEȘTI

**Fenitoin** — *comprimate* conținînd fenitoină 100 mg (flacon cu 20 bucăți).

**Propranolol** — *comprimate* conținînd propranolol clorhidr. 10 mg sau 40 mg (flacon cu 50 bucăți); *fiole* conținînd propranolol clorhidr. 5 mg (cutie cu 5 bucăți).

**Xilină** — *soluție 1%* pentru uz cardiologic — *fiole* conținînd lidocaină clorhidr. 50 mg (cutie cu 10 și 100 bucăți).

#### BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

BIGGER TH. J., HOFFMAN B. F. — Antiarrhythmic drugs, in Goodman and Gilman's „The pharmacological basis of therapeutics“, Ed. MacMillan, New York, 1980, p. 761—792; CHEYMOL G., Bernheim C., JAILLON P. — Pharmacocynétique des principaux médicaments anti-arythmiques, *Thérapie*, 1976, 31, 149; COUSTEAU J. P. — Procainamide et ajmaline, *Rev. Prat. (Paris)*, 1975, 25, 3 517; FICA V., PANAITESCU Gh., MATRESCU Fl., POPESCU E. A. — Indicații și limite ale medicației antiaritmice, *Med. int., (Buc.)*, 1971, 5, 523; GAVRILESCU Șt., STREIAN C., LUCA C. — Aritmiile cardiace, Ed. Facla, Timișoara, 1977; GUIDICELLI J. F., LHOSTE F. — Pharmacologie et classification des anti-arythmiques, *Rev. Prat. (Paris)*, 1975, 25, 3 449; KOCH-WESER J. — Bretylium, *New England J. Med.*, 1979, 300, 9, 473; KUPERSMITH J. — Antiarrhythmic drugs, *Amer. J. Cardiol.*, 1976, 38, 119; LUDERITZ B. — Therapie der Herzrhythmusstörungen, Ed. Springer, Berlin, 1980; MOSS A. J., PATTON R. D. — Antiarrhythmic agents, Ed. Thomas, Springfield (Ill.), 1973; NICOLAESCU V., CÎMPEANU AL., CONSTANTINESCU I. — Studiu clinic privind efectele antiaritmice ale amiodaronei administrată oral, *Med. int., (Buc.)*, 1981, 6, 435; PUECH P. — Anti-arythmiques, in „Pharmacologie clinique“ (sub red. Giroud J. P.), Exp. Sci. Franc., Paris, 1978, p. 405; ROSEN M. R., WIT A. L., HOFFMAN B. F. — Cardiac effects of verapamil, *Amer. Heart J.*, 1975, 89, 665; SASYNUCK B. I., OGILVIE R. I. — Antiarrhythmic drugs, *Ann. Rev. Pharmacol.*, 1975, 15, 131; TOUBOUL P., HUERTA F., PORTE J., DELAHAYE J. P. — Bases électrophysiologiques de l'action anti-arythmique de l'amiodarone chez l'homme, *Arch. Mal. Coeur*, 1976, 69, 845; VAUGHAN WILLIAMS E. M. — Classification of antidysrhythmic drugs, *Pharmacol. Ther.*, 1975, 1, 115; \*\*\* — Les arythmies cardiaques et leurs traitements, *The Medical Letter*, 1978, 20, 26, 113.



## 10. MEDICAȚIA ANTIANGINOASĂ

În această grupă sînt cuprinse medicamentele capabile să reducă frecvența și intensitatea crizelor anginoase.

Crizele anginoase apar ca urmare a dezechilibrului între aportul de sînge oxigenat, deficitar în cardiopatia ischemică și consumul de oxigen al miocardului. În *angina pectorală tipică*, caracterizată prin îngustarea aterosclerotică a vaselor coronare, crizele sînt declanșate de efort sau de alte situații care cresc solicitarea pompei cardiace, respectiv consumul de oxigen al miocardului. În *angina variantă* (sau angina Prinzmetal) crizele sînt declanșate de vasoconstricția coronariană.

Dezechilibrul aport-consum de oxigen la nivelul miocardului poate fi combătut medicamentos prin dilatarea coronarelor sau prin micșorarea consumului de oxigen al inimii.

*Vasodilatația coronariană* este operantă mai cu seamă în angina variantă. În angina tipică vasele din teritoriul ischemic, distale leziunii aterosclerotice obstructive, sînt dilatate maximal, consecutiv anoxiei. Medicația vasodilatatoare coronariană poate crește fluxul de sînge în zona ischemică, atunci cînd interesează vasele coronare mari, situate înaintea leziunii. Astfel, dilatarea vaselor epicardice relativ voluminoase (de exemplu, de către nitrații organici) permite distribuirea sîngelui către teritoriul subendocardic, mai susceptibil la necroză (tensiunea sistolică a peretelui ventricular este mai mare în endocard, ceea ce face ca circulația să fie mai slabă). Dilatarea coronarelor mici (de exemplu, de către dipiridamol) nu este avantajoasă, deoarece interesînd numai vasele din afara zonei ischemice poate deriva sîngele către acestea, agravînd ischemia.

*Mecanismul vasodilației*, la nivelul molecular, nu este precizat. Pot interveni creșterea cantității de AMP ciclic, blocarea transportului transmembranar al ionilor de calciu și acumularea de adenzină. *Creșterea cantității de AMP ciclic* (de exemplu sub influența nitraților organici sau a carbocromenei) favorizează legarea ionilor de calciu, respectiv scade concentrația acestora în mioplasmă, deprimînd mecanismul contractil. *Blocarea transportului ionilor de calciu* prin membrană, către interiorul celulei mușchilor netezi (de exemplu, prin nifedipină, verapamil, perhexilină, prenilamină), micșorează disponibilul acestor ioni,

indispensabili pentru activarea ATP-azei miozinice, decuplind excitația de contracție. *Acumularea de adenzină* (de exemplu, sub influența dipiridamolului sau lidoflazinei, care îi împiedică inactivarea prin recaptare) face ca acest metabolit, eliberat de țesuturile ischemice, să exercite o acțiune vasodilatatoare sporită.

TABELUL XLIV

## MODUL DE ACȚIUNE A MEDICAȚIEI ANTIANGINOASE

Corectarea dezechilibrului rezultat din aportul scăzut și consumul crescut de oxigen la nivelul miocardului, respectiv a ischemiei consecutive, se poate realiza prin:

1. *Vasodilatație coronariană datorită:*
  - scăderii disponibilității de  $\text{Ca}^{2+}$  pentru procesul contractil (nifedipină, verapamil, perhexilină, prenilamină);
  - creșterii cantității de AMPc (nitrați organici, carbocromenă);
  - acumulării de adenzină (dipiridamol, lidoflazină).
2. *Scăderea consumului de oxigen al miocardului datorită:*
  - a) *deprimării inimii* (bradicardie, scăderea forței contractile) prin:
    - micșorarea influențelor simpatice cardiostimulatoare (blocante beta-adrenergice, amiodaronă?, prenilamină?);
    - scăderea disponibilității de  $\text{Ca}^{2+}$  pentru procesul contractil (nifedipină, verapamil, perhexilină, prenilamină?);
  - b) *ameliorării condițiilor de lucru ale inimii* prin scăderea presarcinii și postsarcinii, secundar vasodilatației venoase și/sau arteriole sistemice (nitrați organici, nifedipină, verapamil, perhexilină, amiodaronă).

*Micșorarea consumului de oxigen al miocardului* este o altă modalitate de combatere a ischemiei. Aceasta se poate realiza fie prin *deprimarea inimii*, fie prin *ușurarea muncii sale*, datorită unor condiții hemodinamice favorabile. Astfel, *limitarea controlului simpatic* (prin blocantele beta-adrenergice și, în oarecare măsură, prin amiodaronă și prenilamină) determină micșorarea frecvenței și forței contracțiilor inimii, cu scăderea consumului de oxigen. Efectul de acest tip este evident mai ales în condiții de solicitare simpatică crescută — de exemplu în efort. Deprimarea funcțiilor inimii se poate realiza și prin *blocarea influxului de ioni de calciu*, care decuplează excitația de contracție (astfel acționează antagoniștii calciului, care — prin același mecanism — produc și vasodilatație coronariană). *Reducerea presarcinii* prin *venodilatație* și a *postsarcinii* prin *scăderea rezistenței periferice* (de exemplu sub influența nitraților organici sau a nifedipinei) realizează condiții de lucru mai bune pentru inimă, ceea ce duce la scăderea consumului de oxigen. S-au mai descris modificări metabolice diverse, care ameliorează economia biochimică și funcțională a miocardului, măbind rezistența la ischemie.

*Studiul clinic* al eficacității medicamentelor antianginoase este dificil, considerind caracterul subiectiv și de multe ori capricios al durerii anginoase. În cercetarea de farmacologie clinică tulburările ischemice pot fi provocate și obiectivate în mod controlat printr-un efort dozat, prin stimularea endoatrială cu accelerarea bătăilor inimii sau prin stimularea beta-adrenergică a inimii provocată de izoprenalină (introdusă în perfuzie intravenoasă). Pe aceste modele poate fi cercetat efectul antiangi-



nos, evidențiat prin creșterea rezistenței miocardului la hipoxie, cu întârzierea apariției sau evitarea crizei dureroase și prin atenuarea sau evitarea modificărilor electrocardiografice. Studiul farmacoterapeutic trebuie să cuprindă bolnavi cu sindrom anginos stabil și trebuie efectuat în mod controlat, comparativ, dublu-orb, deoarece eficacitatea reală poate fi considerabil interferată prin influențe de ordin placebo — proporția placeboreactivilor în această boală este apreciată la 50%.

### 10.1. NITRAȚII ORGANICI

O serie de esteri polialcoolici ai acidului azotic sau azotos, cunoscuți în terapeutică sub numele de *nitrați organici* sau de *nitriți*, au proprietăți antianginoase. Principalele medicamente din această grupă sînt *gliceril trinitratul* sau *nitroglicerina*, *izosorbid dinitratul* și *pentaeritril tetranitratul*.

Nitrații organici sînt *eficace în angina de piept*. În funcție de preparat și de calea de administrare ei pot înlătura crizele dureroase, pot realiza profilaxia imediată a acestora sau pot fi folosiți pentru profilaxia de durată.

Medicamentele din această grupă dilată atât venele cît și arterele. *Venodilatația*, care apare chiar la dozele mici, poate duce la micșorarea întoarcerii venoase, ceea ce determină micșorarea presarcinii, cu scăderea presiunii telediastolice în ventriculul stîng și a volumului acestuia. Sînt dilatate de asemenea *arterele mari* și mai puțin arteriolele. Efectul se manifestă mai ales la nivelul capului și a porțiunii superioare a corpului și poate fi însoțit de bufeuri de căldură și de cefalee pulsatilă. Pentru dozele obișnuite rezistența vasculară sistemică și presiunea arterială sînt ușor scăzute, rezistența în mica circulație și presiunea pulmonară ceva mai mult. Dilatarea vaselor de rezistență reduce postsarcina, deci tensiunea sistolică a peretelui ventriculului stîng. *Micșorarea presarcinii și postsarcinii*, ca urmare a venodilatației și arteriodilatației, *ușurează munca inimii și scade consumul de oxigen al miocardului*.

Nitrații organici produc *vasodilatație și cresc fluxul coronarian total* la persoanele cu coronarele neafectate de arterioscleroză. În angina tipică se produce o dilatație a vaselor epicardiace, care determină o creștere a fluxului sanguin în zonele subendocardice ischemice.

În afara utilității în angina pectorală, nitrații organici, introduși în perfuzie intravenoasă, sînt eficace în cazuri selecționate de *infarct acut de miocard cu insuficiență cardiacă*, ca și în *forme rebele de insuficiență cardiacă congestivă acută*. Beneficiul terapeutic se datorește venodilatației, cu scăderea presiunii de umplere a ventriculului stîng și decongestionarea plămînilor. Rezultate bune pot fi obținute și în *insuficiența cardiacă congestivă cronică refractară*, unde se recomandă administrarea orală.

Nitrații organici au *acțiune antispastică*. Ei relaxează musculatura netedă bronșică, biliară, gastrointestinală și uterină. Aceste efecte nu au implicații terapeutice importante.

Mecanismul molecular al acțiunii vasodilatatoare și antispastice nu a fost precizat. Este posibil ca aceasta să fie în legătură cu creșterea can-



tității de AMP ciclic în celulele mușchilor netezi, sub influența ionilor nitriți rezultați din nitrații organici sub acțiunea reducătoare a grupărilor sulfhidril din țesuturi.

Nitrații organici sînt substanțe bine solubile în lipide, care trec cu ușurință prin membrane. Se absorb prin mucoasa orală, din intestin, din căile aeriene, prin piele. Se metabolizează în ficat, prin denitrare, rezultînd compuși hidrosolubili, mai puțin liposolubili, care pierd mare parte din activitatea farmacodinamică și se pot elimina. Reacția este catalizată de o reductază, în prezența glutathionului, care se oxidează. Dozele mici sînt repede și în totalitate metabolizate; ele sînt active în administrare perlinguală, care evită în mare parte ficatul, dar nu înghițite, cînd se inactivează aproape în totalitate la primul pasaj hepatic. Dozele mari sînt însă eficace în administrare orală, deoarece — absorbite din intestin — ajung în ficat în cantități care depășesc capacitatea de metabolizare (factorul limitativ este glutathionul). Aceasta explică și de ce efectul este de scurtă durată pentru calea perlinguală și de durată ceva mai lungă pentru calea orală.

Nitrații organici sînt în general bine suportați. Ca reacții adverse, cefaleea este frecventă, mai ales în perioada de început a tratamentului. Uneori apar slăbiciune și amețeli. Dozele prea mari provoacă hipotensiune arterială, cu caracter ortostatic; se produce o reacție simpatică compensatorie, cu tahicardie și creșterea forței contractile a miocardului, determinînd un consum sporit de oxigen, fenomen care agravează ischemia.

Nitroglicerina (*nitroglycerine*, *trinitrină*), gliceril trinitratul, este un lichid uleios, moderat volatil. Aplicată pe mucoasa bucală, sub limbă sau pe limbă, cîte 0,2—0,8 mg (în formă diluată), provoacă efectul caracteristic după 1—2 minute, cu o durată de circa 1/2 de oră. Timpul de înjumătățire a efectului, testat asupra toleranței la efort, este de 20 minute. Calea perlinguală are o disponibilitate de circa 40% și realizează concentrația plasmatică maximă după 4 minute, cu un timp de înjumătățire de 1—3 minute.

Nitroglicerina, administrată sub- sau perlingual la bolnavii anginoși, cîte 1/2—1 tabletă a 0,5 mg, 1—2 picături din soluția alcoolică 1% (oficină), sau 1—2 spray-uri a 0,4 mg, oprește criza sau, dacă administrarea s-a făcut cu puțin înaintea apariției prezumtive, împiedică criza. Medicamentul este de ales, pe această cale, pentru tratamentul sau profilaxia imediată a crizei de angină pectorală. Este eficace atît în angina tipică, cît și în cea variantă. Deoarece nitroglicerina este volatilă și se pierde după un timp în aer, tabletele au un termen de valabilitate limitat (de obicei 3 luni) și trebuie conservate în flacoane ermetic închise, fără vată în interior (aceasta absoarbe substanța activă).

Administrată intern (înghițită), nitroglicerina este activă numai în doze mari, de 2,5—6,5 mg odată, care depășesc capacitatea de inactivare metabolică la prima trecere prin ficat. În aceste condiții efectele hemodinamice și creșterea rezistenței la efort sînt prezente pînă la 4 ore. Se folosește în comprimate obișnuite sau retardate (care fac suficiente 2 doze/zi), ca tratament de fond al anginei, micșorînd frecvența și inten-



sitatea crizelor. Acest mod de administrare, care realizează niveluri plasmatice active timp îndelungat, favorizează dezvoltarea toleranței la efectul antianginos, inclusiv pentru preparatele perlinguale.

Deoarece nitroglicerina se absoarbe bine *prin piele*, ea se poate administra sub formă de unguent 2%, care se aplică pe partea internă a brațelor, pe piept sau pe abdomen, de 4 ori/zi; doza recomandată este cuprinsă în 2—5 cm de unguent, așa cum iese din tub. Deoarece absorbția se face treptat, efectul este relativ prelungit, această formă farmaceutică fiind avantajoasă pentru *tratamentul de fond al anginei*. De asemenea poate fi folosită, ca tratament adjuvant, în unele forme rebele de insuficiență cardiacă cronică congestivă.

Nitroglicerina, introdusă în *perfuzie intravenoasă*, reprezintă un mijloc terapeutic suplimentar tonicardiacelor și diureticelor în forme refractare de *insuficiență cardiacă congestivă acută*. În aceste cazuri există o reacție simpatică, cu creșterea tonusului venos și a rezistenței vasculare periferice, care are caracter compensator, menținând presiunea sîngelui și o circulație adecvată în organele vitale, dar care îngreuiază munca inimii și cresc consumul de oxigen al miocardului. Nitroglicerina poate favoriza corectarea insuficienței de pompă cardiacă, prin micșorarea presarcinii, datorită efectului venodilatator și, în măsură mai mică, prin micșorarea postsarcinii, datorită scăderii rezistenței vasculare periferice. Diminuarea presiunii de umplere a ventriculului stîng contribuie la înlăturarea congestiei pulmonare. Aceleași efecte pot fi avantajoase în *infarctul acut de miocard cu insuficiență cardiacă*. În aceste situații se introduce în perfuzie intravenoasă 2,5—5 mg nitroglicerină/oră (cîte 41—83 mcg/minut), în soluție salină sau glucozată izotonă, timp de 1—2 zile. Bolnavul trebuie monitorizat hemodinamic. Perfuzia se întrerupe dacă presiunea arterială scade sub 100 mm Hg.

**Nitritul de amil**, un lichid foarte volatil, se administrează în inhalatii, fiind folosit limitat pentru tratamentul crizelor anginoase. Efectul apare aproape imediat și este de foarte scurtă durată.

**Izosorbid dinitratul** (*isosorbid dinitrate, corovliss, isoket, maycor, rifloc retard*) este un ester nitrat cu molecula mai voluminoasă, care se prezintă sub formă solidă.

Are proprietăți farmacologice asemănătoare nitroglicerinei. Disponibilitatea este practic totală cînd se administrează perlingual și de circa 60% cînd se administrează oral. Este metabolizat în ficat, cu un timp de înjumătățire plasmatic de 0,5 ore, dar derivații mononitrați rezultați sînt activi farmacologic.

Pentru tratamentul curativ și profilaxia imediată a crizei anginoase se administrează perlingual, 5—10 mg (ca tablete), sau în inhalatii 1,25—3,75 mg (1—3 pufuri de aerosoli). Efectul apare în 2—5 minute și se menține 1—2 ore. Pentru profilaxia de durată a crizelor se administrează oral, în doze mari, de preferință sub formă retardată — cîte 20—60 mg dimineața și seara. Administrarea orală este avantajoasă și pentru tratamentul unor forme rebele de insuficiență cardiacă congestivă cronică.

Izosorbid dinitratul se poate introduce în perfuzie intravenoasă — 2—10 mg/oră — sub monitorizare cardiocirculatorie, în infarctul acut





## 10.2. BLOCANTELE BETA-ADRENERGICE

Medicamentele care blochează receptorii beta-adrenergici și lipsesc inima de influențele simpatiche stimulative provoacă *bradicardie* și *deprimă forța contractilă a miocardului*. Efectul bradicardizant apare net în condițiile tahicardiei emoționale, de efort sau provocată prin substanțe beta-adrenomimetice (adrenalină, izoprenalină). Parametrii, care obiectivează direct sau indirect contractilitatea miocardică, arată că beta-blocantele micșorează forța și viteza contracției atunci când acestea sînt stimulate adrenergic. Debitul cardiac scade atît datorită micșorării frecvenței, cît și a contracției inimii. Presiunea arterială prezintă valori ceva mai mici sau este nemodificată.

Împiedicarea tahicardiei și a creșterii contracției inimii determină un consum scăzut de oxigen la nivelul miocardului. Deprimarea contracției poate constitui însă un factor de mărire a consumului de oxigen, prin creșterea presiunii telediastolice, cu tendință la dilatare a ventriculului stîng. Rezultanta este în favoarea ameliorării biochimismului miocardic. Măsurători efectuate la oameni sănătoși și la anginoși au arătat o *scădere a consumului de oxigen al miocardului*, sub influența propranololului, de la 11,4 la 9,1 ml/100 g țesut și pe minut, în repaus, și de la 17,4 la 14 ml/100 g și pe minut, în efort.

Blocantele beta-adrenergice reprezintă o medicație *eficace în angina pectorală*. Studiile de farmacologie clinică arată o creștere cu 20—75% a toleranței la efort a anginoșilor, evidențiată prin întîrzierea apariției crizelor și semnelor de ischemie pe electrocardiogramă. Numărul crizelor dureroase spontane scade cu 50—80%, iar consumul de nitroglicerină se reduce cu 21—83%. Proporția bolnavilor influențați favorabil este de 70—85%.

Blocantele beta-adrenergice interacționează favorabil sau nefavorabil cu alte medicamente antianginoase. Asocierea cu nitrații organici este avantajoasă prin anularea reciprocă a unor efecte nedorite: propranololul împiedică tahicardia care poate apărea sub influența nitroglicerinei, iar nitroglicerina reduce presiunea telediastolică în ventriculul stîng (presarcina), care tinde să crească sub influența propranololului. Asocierea cu nifedipina, care acționează asemănător nitraților organici, poate fi de asemenea utilă, dar impune prudență; asocierea cu alți antagoniști ai calciului, îndeosebi cu verapamilul, este riscantă prin sumarea acțiunilor negative de deprimare a automatismului sinuzal, a conducerii impulsurilor și a contractilității miocardice.

Opiniile privind utilitatea beta-blocantelor în infarctul acut de miocard sînt împărțite. Se apreciază că aceste medicamente pot fi utile dacă există semne de hipertonie simpatică — presiunea arterială normală sau ridicată, tahicardie, debit cardiac crescut — și dacă durerea cardiacă persistă. Riscul modificărilor hemodinamice dezavantajoase impune însă folosirea în condiții de monitorizare, în unități de terapie intensivă.

Tratamentul de întreținere cu blocante beta-adrenergice la anginoși nu reduce, de regulă, incidența infarctului și nu scade frecvența deceselor prin infarct. Este posibil un oarecare beneficiu la anginoșii hipertensivi, pentru care s-a semnalat o incidență ceva mai mică a infarctelor.



Intreruperea bruscă a unui tratament îndelungat cu beta-blocante poate agrava starea bolnavilor anginoși, cu creșterea îngrijorătoare a frecvenței crizelor dureroase, chiar declanșarea infarctului acut. De aceea medicația trebuie redusă treptat. Mecanismul acestui fenomen de *rebound* nu este cunoscut. Este posibil ca agravarea să se datoreze continuării regimului de viață mai liberal, cu care bolnavii se obișnuiseră sub tratament, în condițiile scăderii toleranței la efort, care urmează opririi medicației. De asemenea este posibilă o creștere a reactivității miocardului la stimularea simpatică, ca urmare a hipersensibilității realizate prin denervarea chimică cronică produsă de beta-blocante.

*Reacțiile adverse* la propranolol și alte blocante beta-adrenergice sînt consecutive împiedicării unor influențe simpatică utile pentru funcționarea inimii și altor organe. Astfel se poate produce o bradicardie excesivă, poate fi declanșată sau agravată insuficiența cardiacă. În afecțiunile vasculospastice periferice starea clinică se poate înrăutăți. La astmatici crizele devin mai frecvente. La diabeticii sub tratament controlul glicemiei este mai dificil.

**Propranololul** (*inderal*) este principalul blocant beta-adrenergic folosit în tratamentul anginei de piept. Se administrează oral, începînd cu doze mici — 10 mg de 3 ori/zi — și crescînd progresiv pînă la doza optimală, obișnuit 40—60 mg de 3—4 ori/zi. Dozarea impune prudența la hepatici, unde inactivarea prin metabolizare este limitată. În insuficiența cardiacă tratamentul beta-blocant nu poate fi recomandat decît după compensarea prin digitalice; dozele trebuie să fie mici (deoarece metabolizarea propranololului este redusă prin diminuarea fluxului sanguin hepatic).

**Pindololul** (*visken*) este un agonist parțial în domeniul beta-adrenergic, avînd atît proprietăți de tip blocant, cît și activitate simpatomimetică; are de asemenea acțiune chinidinică slabă. Acțiunea simpatomimetică poate fi, teoretic, dezavantajoasă la anginoși, deoarece în repaus poate crește frecvența pulsului. În schimb efectul bronhoconstrictor și efectele nedorite vasculare periferice (favorizarea spasmului) sînt mai reduse. Semnificația clinică a acestor fenomene este însă minoră, utilitatea pindololului ca antianginos fiind similară celei a propranololului.

**Atenololul** (*tenormin*) și **metoprololul** (*beloc*) sînt beta-blocante cu oarecare cardioselectivitate, dozele terapeutice mici blocînd electiv receptorii  $\beta_1$ . Sînt mai avantajoase cînd cardiopatia ischemică coincide cu o arteriopatie periferică sau cu astmul bronșic.

### 10.3. ANTIANGINOASE DIVERSE

În această grupă sînt cuprinse medicamente diverse, al căror beneficiu în angina de piept se datorește deprimării inimii (bradicardie, scăderea forței contractile), dilatării vaselor coronare și/sau vasodilației sistemice (arteriale și venoase).

#### 10.3.1. ANTAGONIȘTII CALCIULUI

Sub această denumire sînt cunoscute cîteva medicamente care blochează transportul activ al ionilor de calciu către interiorul celulelor musculare miocardice și netede, decuplînd procesul de excita-



ție de cel de contracție (dependent de ATP-aza miozinică, activată de  $\text{Ca}^{2+}$ ). Consecutiv inima este deprimată și se produce vasodilatație.

**Nifedipina** (*nifedipine, adalat*), administrată în doze terapeutice, are efecte protectoare față de crizele anginoase, atât în angina tipică, cât și în cea variantă. Studii de farmacologie umană au arătat o creștere a rezistenței anginoșilor la efort și o ameliorare a stării clinice a acestora. Efectul se datorește *ușurării condițiilor de muncă ale inimii prin vasodilatație* cu scăderea presarcinii, dar mai ales a postsarcinii. Substanța are de asemenea *acțiune vasodilatatoare coronariană*, utilă în angina variantă. Miocardul este deprimat prin acțiune directă, dar scăderea rezistenței periferice și a presiunii diastolice determină o stimulare reflexă, care înlătură deprimarea.

Nifedipina se absoarbe bine din tubul digestiv. Este metabolizată în cea mai mare parte. Timpul de înjumătățire plasmatic este de circa 3 ore.

Se administrează în doză de 10—20 mg de 3 ori/zi, la mese. Este indicată în toate formele de angină.

Ca reacții adverse s-au semnalat bufeuri de căldură, vertije, cefalee, palpitații, rareori greață, artralгии, astenie, edeme maleolare. Foarte rar apar crize anginoase la 15—30 minute de la administrare (care contraindică medicamentul). Deși avantajoasă, asocierea cu blocantele beta-adrenergice impune prudență (doze mici) din cauza efectelor hipotensive și deprimante cardiace sinergice. Nifedipina este contraindicată la femeile însărcinate (s-au descris efecte teratogene la unele specii animale).

**Diltiazemul** (*diltiazem, tildiem*) diminuează sau suprimă crizele anginoase și necesarul de nitroglicerină. Rezistența inimii la efort este crescută, pragul la ischemia miocardică este ridicat. Efectul se datorește vasodilatației coronariene și micșorării consumului de oxigen al miocardului prin diminuarea postsarcinii și bradicardie. Disponibilul de calciu ionic intracelular este scăzut.

Diltiazemul se absoarbe bine din intestin. Concentrațiile plasmatice eficace sînt de 100—200 ng/ml. Este metabolizat în ficat cu un timp de înjumătățire plasmatic de 6—10 ore.

Se administrează oral, la începutul meselor, câte 60 mg de 3 ori/zi (4 prize în cazurile severe), fiind eficace în angina de efort, angina invalidantă și angina Prinzmetal.

Reacțiile adverse, a căror frecvență este de aproape 90%, constau în: bradicardie, edeme, prelungirea conducerii atrioventriculare, uscăciunea gurii, epigastralгии, constipație sau diaree, astenie, somnolență sau insomnie, cefalee, vertije, creșterea valorii transaminazelor hepatice. Sarcina reprezintă o contraindicație. Este necesară prudență la bolnavii cu bradicardie sau cu tulburări severe de conducere, ca și în cazul asocierii cu beta-blocante (posibilitatea bradicardiei marcate). Diazepamul micșorează absorbția intestinală a diltiazemului.

**Verapamilul** (*isoptin*), un alt antagonist al calciului, antiaritmie eficace, are și proprietăți antianginoase. Deprimă inima, scade rezistența periferică arterială, micșorează consumul de oxigen al miocardului și crește fluxul coronarian.

Se absoarbe bine din intestin, dar este metabolizat în mare parte în ficat, ceea ce îi reduce disponibilitatea la 10—20%, în condițiile administrării orale.

Este indicat ca tratament de fond în toate formele de angor, doza utilă fiind de 120 mg de 2—3 ori/zi (la mese, dacă bolnavul se plinge de arsuri epigastrice). În caz de insuficiență coronariană acută se poate introduce intravenos, câte 5—10 mg în injecție lentă sau 15 mg în 250 ml soluție glucozată, în perfuzie, timp de 8 ore (sub control electrocardiografic).

Fiind un *deprimant cardiac*, verapamilul este contraindicat la bolnavii cu insuficiență cardiacă necompensată, bloc atrioventricular complet, infarct acut de miocard, șoc cardiogen și nu trebuie asociat cu blocantele beta-adrenergice. Blocul atrioventricular incomplet, bradicardia, hipotensiunea arterială impun prudență. Asocierea cu medicamentele antihipertensive și cu alte antiaritmice necesită grijă și doze mai mici (sinergism).

**Perhexilina** (*perhexiline, perhexilene, pexid*) este un alt antianginos care se comportă ca antagonist al calciului. Reduce numărul și intensitatea acceselor anginoase, putând fi eficace chiar în cazuri rezistente la alte tratamente. Efectul se datorește împiedicării tahicardiei la efort, scăderii presiunii de umplere a ventriculului, ameliorării perfuziei coronarelor cu redistribuirea sîngelui către zonele ischemice și, probabil, ameliorării folosirii oxigenului de către miocard.

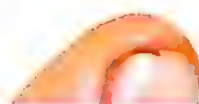
Se absoarbe bine din intestin și este în mare parte biotransformată, dar capacitatea de metabolizare a ficatului este limitată. Concentrațiile plasmatice prezintă variații individuale mari. Timpul de înjumătățire este de 2—6 zile, dar la unele persoane poate ajunge pînă la 30 de zile.

Perhexilina se administrează oral, începînd cu 100 mg/zi (fracționat, în 2 prize), crescînd după 3—4 zile la 200 mg/zi; după 2—4 săptămîni doza se poate mări, dacă este nevoie, la 300 mg/zi. După obținerea efectului dorit, se tatonează doza de întreținere, care variază între 50 și 300 mg/zi.

Este indicată la bolnavii cu *angină de piept severă, rebelă la alte tratamente*.

Folosirea perhexilinei este dificilă, *reacțiile adverse fiind frecvente și uneori severe*. Bolnavii se plîng deseori de amețeli, tulburări de echilibru, cefalee, greață, vomă, anorexie; este posibilă creșterea valorilor unor enzime serice, a lipidelor totale și trigliceridelor, ca și scăderea glicemiei. Ca accidente majore, care fac necesară oprirea medicației, s-au semnalat neuropatii periferice, hepatopatii, hipoglicemii grave, pierdere mare în greutate. Tratamentul trebuie făcut sub supraveghere clinică și biologică. Folosirea medicamentului la bolnavii cu diabet, dislipemie, tulburări de conducere intraventriculară, ca și în timpul sarcinii și alăptării impune multă prudență. Insuficiența hepatică, insuficiența renală, neuropatiile periferice și antecedentele alergice la perhexilină reprezintă contraindicații.

**Prenilamina** (*prenylamine, segontin*) provoacă dilatația vaselor coronare, ca și a altor vase (periferice, cerebrale); de asemenea produce bradicardie. Acționează ca antagonist al calciului și ca simpatolitic (micșorează depozitele de noradrenalină din terminațiile simpatică). Este puțin





eficace în creșterea rezistenței la efort, iar rezultatele privind beneficiul clinic la anginoși sînt contradictorii.

Prenilamina se administrează oral, cîte 60 mg de 2 ori/zi (mai puțin la bătrîni).

Medicamentul este în general bine suportat. Ca reacții adverse s-au semnalat: bradicardie excesivă, cu tulburări de conducere intracardiacă, bufeuri de căldură, cefalee, amețeli, greață, vomă, diaree sau constipație, sedare și oboseală, tremor parkinsonian (la dozele mari). Este contraindicat în caz de bradicardie, tulburări de conducere atrioventriculară și intraventriculară, alungirea intervalului QT și în prezența hipokaliemiei. Nu trebuie asociat cu antiaritmice clinidince, beta-blocante, amiodaronă, perhexilină, fenotiazine, vincamină injectabilă.

### 10.3.2. ALTE ANTIANGINOASE

Amiodarona (*amiodarone*, *cordarone*) are atît proprietăți antiaritmice, cît și proprietăți antianginoase. Medicamentul provoacă bradicardie moderată și împiedică tahicardia la efort, reduce forța contractilă a inimii și scade rezistența periferică. Munca inimii și necesitatea de oxigen sînt micșorate. Clinic se produce o reducere a crizelor dureroase la majoritatea bolnavilor cu angină pectorală. Mecanismul de acțiune nu este precizat; a fost descrisă o acțiune de *frinare adrenergică*, cu blocarea nespecifică și incompletă a efectelor alfa- și beta-adrenergice.

Farmacocinetica amiodaronei este caracterizată printr-un *tranzit lent* în organism și o acumulare tisulară marcată. După administrarea orală, medicamentul se acumulează treptat în țesuturi. Eliminarea începe după cîteva zile și echilibrul dintre aport și eliminare se stabilește după circa o lună de tratament. Timpul de înjumătățire este de 28 de zile. În cadrul metabolizării se produce o desfacere a iodului conținut în moleculă; acesta interferează unele teste tiroidiene — fixarea iodului radioactiv, PBI.

Amiodarona se administrează ca antianginos, pe cale orală, primele 8 zile cîte 200 mg de 3 ori/zi, apoi cîte 200—400 mg/zi, 5 zile în fiecare săptămînă. Este indicată atît în angina tipică, cît și în angina variantă.

Medicamentul este *relativ greu de minuit*. Reacțiile adverse sînt frecvente și pot fi severe atunci cînd se administrează doze mari zilnic, fără pauze, dar sînt rare cînd administrarea se face corect. S-au semnalat depozite pigmentare corneene, care apar de regulă cînd tratamentul este îndelungat, dar sînt reversibile treptat la oprirea acestuia; rareori survin tulburări de vedere — halouri strălucitoare, colorate, care impun oprirea medicației. Alte efecte nedorite, rare, sînt fotosensibilizarea și pigmentarea pielii (lent reversibilă), fenomene de hipotiroidie sau hipertirodie. Amiodarona este contraindicată în prezența bradicardiei sinuzale, a blocului atrioventricular, în distiroidii și în timpul sarcinii. Folosirea la bolnavii cu antecedente tiroidiene impune prudență și doze mici. În timpul tratamentului trebuie evitată expunerea la soare.

Dipiridamolul (*dipyridamol*, *persantin*) este un coronarodilatator. Crește fluxul sanguin în miocard, dilatînd mai ales vasele mici. Efectul se datorește, probabil, inhibării recaptării adenosinei, care se eliberează în condiții de ischemie, provocînd vasodilatație locală. Dipiridamolul nu

crește rezistența la efort a bolnavilor cu cardiopatie ischemică. Eficacitatea terapeutică în angina pectorală nu a putut fi dovedită concludent în studii clinice controlate. Eficacitatea limitată se explică probabil prin faptul că medicamentul nu își poate exercita efectul asupra vaselor din zona ischemică, care sînt dilatate maximal prin metaboliții formați local; există chiar posibilitatea agravării ischemiei, prin derivarea singelui către miocardul sănătos, unde coronarele pot fi dilatate medicamentos.

Dipiridamolul se absoarbe bine din intestin, este metabolizat în ficat și eliminat prin bilă. Are un timp de înjumătățire de 3 ore. Se administrează oral, doza obișnuită fiind de 300 mg/zi (în 3 prize). În starea de rău anginos și în infarctul de miocard poate fi injectat intravenos sau intramuscular profund, 10 mg de 1—2 ori/zi, timp de 1—2 săptămîni, continuînd cu calea orală.

Reacțiile adverse sînt, de regulă, minore și rare: greață, vomă, diaree, bufeuri de căldură, cefalee, hipotensiune arterială, erupții cutanate. În infarctul de miocard cu hipotensiune, dipiridamolul poate fi administrat numai după corectarea acesteia.

Molsidominul (*molsidomin*, *corvaton*) are proprietăți antianginoase datorită îndeosebi venodilatației, cu diminuarea consecutivă a presarcinii și reducerea presiunii de umplere a ventriculului. Aceasta ușurează munca inimii și îi reduce consumul de oxigen; de asemenea favorizează circulația coronariană subendocardică. Medicamentul nu provoacă tahicardie în repaus. Crește rezistența la efort. Efectul se menține 6—8 ore. Clinic au fost semnalate rezultate bune ca tratament de fond al anginei pectorale și a stărilor postinfarct.

Molsidominul se absoarbe bine cînd se administrează oral. Nivelul plasmatic maxim este realizat după 30—60 minute,  $t_{1/2}$  este de 60—80 minute.

Se administrează oral, doza obișnuită fiind de 2 mg de 2 ori/zi.

Este în general bine suportat. Provoacă uneori cefalee. Șocul cardio-gen și hipotensiunea severă reprezintă contraindicații, iar infarctul recent impune prudență.

Lidoflazina (*lidoflazine*, *clinium*, *corflazine*) dilată coronarele și, în doză mare, reduce rezistența periferică. După cîteva săptămîni de tratament răspunsul tahicardic la efort diminuează. Efectul vasodilatator se exercită, probabil, prin intermediul adenozinei, căreia îi împiedică recaptarea; de asemenea s-a descris un antagonism competitiv cu ioni de calciu la nivelul mușchilor netezi vasculari. Eficacitatea în angina pectorală este moderată. Se administrează oral, cîte 60 mg de 3 ori/zi (se începe cu doze mai mici).

Reacțiile adverse sînt rare; tulburări digestive, amețeli, cefalee, *tinnitus*. Infarctul acut de miocard, insuficiența cardiacă, bolile hepatice grave, tulburările de conducere intracardiacă, alungirea intervalului QT, extrasistolele ventriculare polimorfe reprezintă contraindicații. Asocierea cu digitalicele, antiaritmicele chinidinice, amiodarona și alte medicamente care pot alungi intervalul QT trebuie evitată.

Carbocromena (*carbocromene*, *chromonar*, *intensain*, *interkordin*) provoacă vasodilatație coronariană și îmbunătățește economia metabolică a



miocardului, scăzând consumul de oxigen. Aceste efecte au fost puse pe seama inhibării fosfodiesterazei, cu creșterea cantității de AMP ciclic (care favorizează legarea calciului ionic, scăzând disponibilitatea acestuia pentru procesul de contracție). Eficacitatea terapeutică în angina pectorală nu a fost dovedită cu certitudine.

Se administrează oral, câte 150 mg de 3 ori/zi, pentru profilaxia de durată a crizelor anginoase. În infarctul acut se injectează intravenos lent, în 5 minute, câte 40 mg de 2—6 ori/zi, sau în perfuzie, 400 mg/zi.

Reacțiile adverse sînt rare. S-au semnalat greață, vomă, sudorație. Injectarea intravenoasă rapidă poate fi cauză de hipotensiune arterială.

### CITEVA PREPARATE MEDICAMENTOASE ROMĂNEȘTI

**Agozol** — *drajeuri* conținînd prenilamină lactat 15 mg (flacon cu 30 bucăți); *capsule* conținînd prenilamină lactat 60 mg (cutie cu 25 bucăți); *supozitoare* conținînd prenilamină lactat 50 mg (cutie cu 6 bucăți).

**Carbocromen** — *drajeuri* conținînd carbocromenă clorh. 75 mg (flacon cu 100 bucăți).

**Nitroglicerîn** — *comprimate* conținînd nitroglicerînă 0,5 mg (tub cu 20 bucăți); *soluție alcoolică* conținînd nitroglicerînă 1% (flacon cu 96 ml).

**Nitroglicerînă retard** — *comprimate* conținînd nitroglicerînă 2,5 mg înglobată în polietilenă amilosodică (flacon cu 20 bucăți).

**Persantin** — *comprimate* conținînd dipiridamol 25 mg (flacon cu 20 bucăți).

**Propranolol** — *comprimate* conținînd propranolol hcl. 10 mg sau 40 mg (flacon cu 50 bucăți); *fiole* a 5 ml soluție injectabilă conținînd propranolol hcl. 5 mg (cutie cu 5 bucăți).

### BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- ARONOV V. S. — Treatment of angina pectoris, *Postgrad. Med.*, 1976, 60, 106; BELLONI F. L. — The local control of coronary blood flow, *Cardiovasc. Res.*, 1979, 13, 63; BOISSIER J. R., CHICHÉ P. — Symposium sur la pharmacologie clinique des médicaments antiangineux, Paris, Sandos, 1975; DI CARLO F. J. — Nitroglycerin revisited, *Drug Metab. Rev.*, 1975, 4, 1; DUCHENE-MARULIAZ P. — Antiangoreux, în „Pharmacologie clinique” (sub red. Giroud J. P.), Expansion Sci. Française, Paris, 1978, p. 469—485; FLECKENSTEIN A. — Specific pharmacology of calcium in myocardium, cardiac pacemakers and vascular smooth muscle, *Ann. Rev. Pharmacol.*, 1977, 17, 149; GIBSON D. G. — Pharmacodynamic properties of beta-adrenergic receptor blocking drugs in man, *Drugs*, 1974, 7, 8; JOHANSSON B. V. (sub red.) — Calcium antagonists, *Acta Pharmacol. Toxicol.*, suppl. 1, 1978, 43; JOHANSSON G., REGARDH C. G. — Clinical pharmacology of beta-adrenoreceptor blocking drugs, *Clin. Pharmacokinetic.*, 1976, 1, 323; KAVERINA N. V., CHUMBURIDZE V. B. — Antianginal drugs, *Pharmacol. Ther.*, 1979, 4, 109; KOCH-VESEK J. — Bretylium, *New England J. Med.*, 1979, 300, 473; LAKY D., CONSTANTINESCU S., FILIPESCU G., CONSTANTINESCU N. M., RETEA EL., HĂLĂLAU FL. — Contribuții la studiul bazelor morfofiziologice ale terapiei cu propranolol în unele ischemii miocardice tranzitorii, *Med. int. (Buc.)*, 1980, 2, 121; LICHTLEN P. R., ENGEL H. J., SCHREY A., SWAN H. J. C. (sub red.) — Nitrates III, Ed. Springer, Berlin,

1981; NEEDLEMAN P. (sub red.) — Organic nitrates, Handbuch der experimentellen Pharmakologie, vol. 40, Ed. Springer, Berlin, 1975; OPIE L. H. — Calcium antagonists, *Lancet*, 1980, 1, 806; PARRATT J. R. — Pharmacological approaches to the therapy of angina, *Adv. Drug Res.*, 1974, 9, 103; PRICHARD B. N. C. — Beta-adrenergic receptor blocking drugs in angina pectoris, *Drugs*, 1974, 7, 55; ROBINSON B. F. — Mechanisms in angina pectoris in relation to drug therapy, *Adv. Drug Res.*, 1975, 10, 93; STROESCU V., TEODORINI S., CREȚESCU R. — Comparative study of two beta-adrenergic blocking drugs in angina pectoris, *Rev. Roum. Med. Int.*, 1974, 11, 3, 307; *Symposium — Perhexilene, Excerpta Medica*, Amsterdam, 1978; WARREN S. E., FRANCIS G. S. — Nitroglycerin and nitrate esters, *Amer. J. Med.*, 1978, 65, 53.



## 11. MEDICAȚIA VASOCONSTRICTOARE

O serie de medicamente au acțiune vasoconstrictoare. Vasoconstricția poate interesa mare parte din teritoriile vasculare, determinând creșterea rezistenței periferice și ridicarea presiunii arteriale. *Vasoconstrictoarele cu acțiune generalizată* — de exemplu unele amine simpatomimetice sau angiotensina — sînt utile în cazuri selecționate de insuficiență circulatorie acută, ca și în unele stări hipotensive cronice. Acțiunea constrictoare se poate exercita atît asupra arterelor (vase de rezistență), cît și asupra venelor (vase de capacitanță), de exemplu în cazul simpatomimeticeilor; angiotensina provoacă predominant vasoconstricție arterială, iar dihidroergotamina provoacă predominant venoconstricție.

Alte vasoconstrictoare *acționează limitat în anumite teritorii*. Astfel, dozele mici de ergotamină provoacă vasoconstricție la nivelul teritoriului carotidian, acțiune utilă în tratamentul migrenei. Acțiunea vasoconstrictoare puternică a vasopresinei în teritoriul splanhnic o indică în tratamentul de urgență al hemoragiilor digestive.

Acțiunea locală poate fi determinată de *uzul topic* al unor vasoconstrictoare, de exemplu unele simpatomimetice folosite ca decongestive ale mucoasei nazale și conjunctivale sau adrenalina, care se poate adăuga soluțiilor de procaină sau lidocaină în scopul prelungirii acțiunii anestezice locale.

Vasoconstricția medicamentoasă se datorește *acțiunii simpatomimetice de tip alfa-adrenergic* sau *interesării directe a musculaturii netede vasculare* — de exemplu prin angiotensină sau vasopresină.

### 11.1. VASOCONSTRICTOARELE FOLOSITE CA ANTIHIPOTENSIVE

*Hipotensiunea acută* din cadrul șocului se datorește, primar, scăderii volemiei (de exemplu prin hemoragie), deficitului de pompă cu scăderea marcată a debitului cardiac (în infarctul acut de miocard) sau/și scăderii rezistenței periferice (șocul septicotoxic, șocul neurogen). Deficitul hemodinamic, cu *hipoperfuzia tisulară* consecutivă, determină (atunci cînd

sistemul nervos central și sistemul simpatic nu sînt deprimare) o *reacție simpatică*, cu descărcare de catecolamine și vasoconstricție în teritoriile renal, splanhnic, în mucoase și piele, care — prin redistribuirea sîngelui — asigură menținerea circulației în miocard și creier. Este *insuficiența circulatorie acută de tip hiperton*. În caz de deprimare a controlului vasomotor prin intoxicația cu substanțe deprimante centrale, după rahianestezie sau în condiții de supradozare a simpatoplegicelor, hipotensiunea nu poate fi compensată prin reacție simpatică, insuficiența circulatorie acută fiind de *tip hipoton*. La nivelul capilarelor starea de șoc determină stază, fugă lichidiană către țesuturi, dezvoltarea de microtromboze. Consecutiv hipoperfuziei se dezvoltă o stare de acidoză tisulară, apar leziuni celulare, se eliberează enzime lizozomiale, care provoacă autoliză. Ischemia splanhnică, cu modificările autolitice din pancreas și ficat, agravează situația, ducînd la eliberarea sau formarea unor *factori toxici*, care accentuează deficitul hemodinamic și deprimă mecanismele de apărare (factorul deprimant al miocardului, substanța deprimantă a sistemului reticuloendotelial, factorul Fukuda, factorul Clove etc.).

Tratamentul medicamentos al stărilor hipotensive acute din șoc urmărește corectarea parametrilor hemodinamici și corectarea tulburărilor metabolice. *Corectarea parametrilor hemodinamici* se realizează, după caz, prin: *expansiunea rapidă a volumului intravascular* cu ajutorul perfuziilor de sînge, soluțiilor coloidale și soluțiilor saline; *medicamente vasoactive* — vasoconstrictoare sau vasodilatatoare — și *inotrope*. *Corectarea tulburărilor metabolice* se face prin *glucocorticoizi* și prin *inhibitori de protează* (aprotinină).

*Medicamentele vasoconstrictoare* sînt utile în șoc, atunci cînd hipotensiunea arterială marcată face obligatorie încercarea de a crește presiunea de perfuzie prin îngustarea vaselor. Aceasta asigură un flux sanguin, cît de cît adecvat, la nivelul unor organe vitale și permite transportul altor medicamente către țesuturile unde acționează. Vasoconstrictoarele sînt de asemenea indicate atunci cînd hipotensiunea se datorește diminuirii sau abolirii controlului simpatic al vaselor (în insuficiența circulatorie acută de tip hipoton).

Vasoconstricția medicamentoasă poate fi dăunătoare în insuficiența circulatorie de tip hiperton, îndeosebi prin accentuarea ischemiei în anumite teritorii critice — ficat, pancreas, rinichi — ceea ce accentuează procesele de autoliză, formarea de factori toxici și diminuează în mod periculos diureza etc.

În afara hipotensiunii acute a șocului, vasoconstrictoarele sînt indicate în unele *stări hipotensive cronice* și pentru corectarea *hipotensiunii ortostatice*.

#### 11.1.1. AMINELE SIMPATOMIMETICE FOLOSITE CA VASOCONSTRICTOARE SISTEMICE

Simpatomimeticele pot fi utile în șoc datorită unor efecte alfa-adrenergice, beta-adrenergice sau dopaminergice, exercitate asupra vaselor și inimii. Vasoconstricția este un efect de tip alfa-adrenergic.



Noradrenalina sau norepinefrina provoacă vasoconstricție prin acțiunea directă a receptorilor alfa-adrenergici. Sînt interesate atît arteriolele, cît și venulele. Se produce creșterea rezistenței periferice totale, cu mărirea presiunii diastolice și sistolice. Datorită intervenției reflexelor vagale, cardioinhibitorii, acțiunea directă de stimulare a inimii de către noradrenalină este obișnuit mascată; nu se produce tahicardie, debitul cardiac este nemodificat sau ușor scăzut. Rezistența este mărită în majoritatea teritoriilor vasculare. Fluxul sanguin este diminuat la nivelul ficatului și rinichiului și mai puțin în mușchii striati. Circulația coronariană este crescută. Există o tendință de scădere a volemiei, consecutiv favorizării trecerii lichidului din capilare în țesuturi, ca urmare a constricției venulare.

Vasoconstricția noradrenalinică poate fi utilă în stările hipotensive acute, crescînd presiunea arterială și ameliorînd perfuzia tisulară. Efectul este avantajos în insuficiența circulatorie acută hipotonă, ca și în toate cazurile de colaps cu o presiune arterială maximă sub 50 mm Hg, care nu asigură o presiune de perfuzie elementară pentru țesuturi.

Se folosește noradrenalina levogiră — *levarterenol* (*arterenol*, *levophed*, *norartrinal*) — ca bitartrat. Soluția, conținînd 4 mg levarterenol bază la 1 000 ml glucoză 5%, se introduce în perfuzie i.v. Doza utilă este

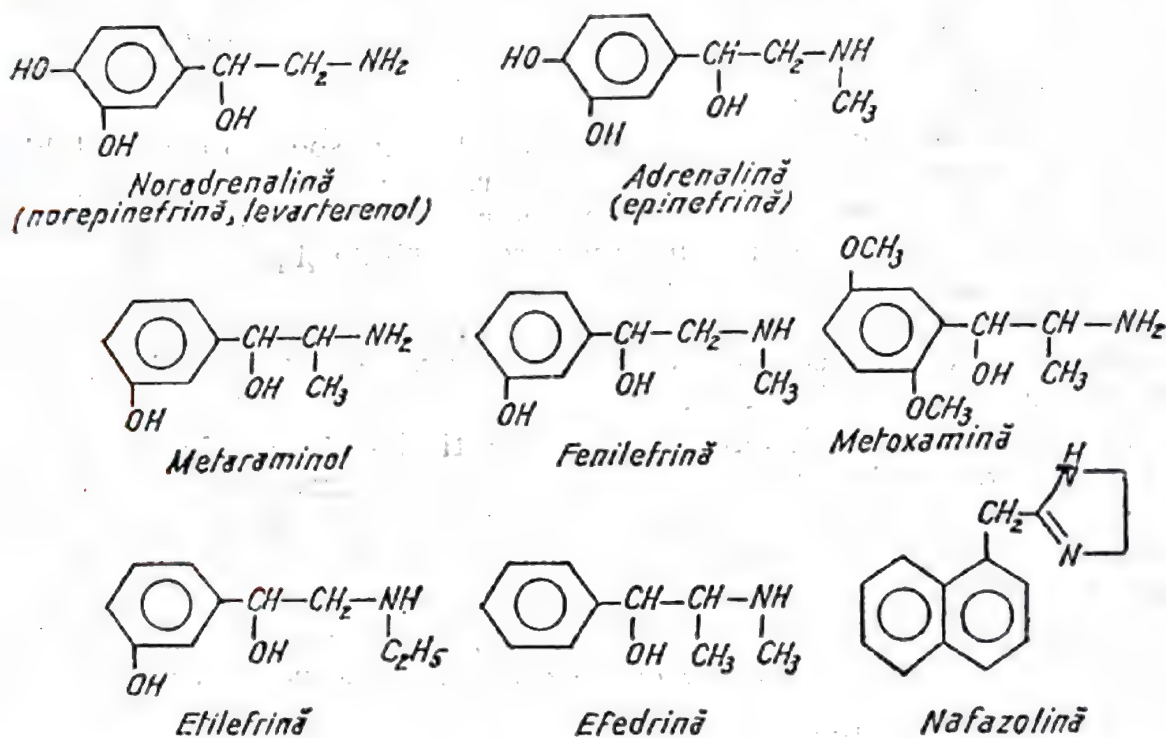


Fig. 34. — Structura chimică a unor simpatomimetice folosite ca vasoconstrictoare.

de 2—4 mcg, adică 10—20 picături/minut. Efectul se instalează imediat și se menține 1—2 minute după oprirea perfuziei (noradrenalina este repede inactivată prin biotransformare metabolică și prin captare neuronală). Presiunea arterială trebuie controlată la fiecare 2 minute, pînă la stabilirea dozei utile, apoi la intervale de cel puțin 15 minute.

Indicarea noradrenalinei în tratamentul șocului are importante limitări. În cazurile de insuficiență circulatorie acută hipertensivă, excesul de catecolamine face inutilă, chiar dăunătoare, folosirea medicamentului, accentuând vasoconstricția la nivelul ficatului, pancreasului și rinichiului. Hipovolemia este de asemenea agravată.

Ca reacții adverse, noradrenalina poate provoca anxietate, palpitații, cefalee. Dozele excesive produc *hipertensiune brutală* cu cefalee marcată, fotofobie, paloare, opresiune retrosternală, sudorație și vomă; pot surveni accidente cardiace sau rupturi vasculare. Atunci când perfuzia este prea îndelungată se dezvoltă acidoză, care scade reactivitatea vaselor și impune mărirea dozei, ceea ce — în continuare — crește acidoza; în aceste condiții oprirea perfuziei poate fi urmată de hipotensiune severă. Local, noradrenalina scăpată prin orificiul de pătrundere a acului în venă, poate fi cauză de fenomene ischemice, chiar gangrenă; perfuzia se face în vene mari, iar dacă apar fenomene ischemice, se fac infiltrații locale cu soluție salină izotonă, eventual cu tolazolină (blocant alfa-adrenergic).

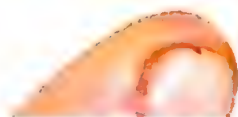
Noradrenalina este contraindicată la hipertiroidieni (la care dozele obișnuite pot provoca reacții toxice), în prezența aritmiilor, în timpul anesteziei cu halotan sau ciclopropan (risc de aritmii grave) și la femeile însărcinate (stimulează uterul). Asocierea cu chinidină și digitalice nu este recomandată.

**Metaraminolul** (*aramine*) are efecte asemănătoare noradrenalinei, dar de *mai lungă durată* (20—90 minute, în funcție de calea de administrare). Acțiunea se exercită direct asupra receptorilor adrenergici (predominant cei alfa) și indirect, prin eliberarea de noradrenalină. Se injectează subcutanat sau intramuscular 2—10 mg sau se introduce în perfuzie i.v. 15—100 mg în 500 ml soluție glucozată 5%. Este indicat în stările hipotensive după intervenții chirurgicale, rahianestezie, infarct acut de miocard, cu limitările generale ale simpatomimeticelor vasoconstrictoare.

**Fenilefrina** (*phenylephrine, neosynephrine, metasymptol*) provoacă vasoconstricție, acționând predominant direct asupra receptorilor alfa-adrenergici. Nu are practic acțiune cardiostimulatoare (beta<sub>1</sub>-adrenergică). Dozele terapeutice cresc presiunea sistolică și diastolică, *efectul fiind mai susținut* decât în cazul noradrenalinei — se menține 50 de minute după injectarea subcutanată și 20 de minute după injectarea intravenoasă. Pentru combaterea hipotensiunii după rahianestezie fenilefrina se injectează subcutanat sau intramuscular 5 mg, intravenos lent 0,1—0,5 mg, repetat la nevoie sau în perfuzie intravenoasă, inițial 180 mcg/minut, apoi 30—60 mcg/minut. În hipotensiunea ortostatică se administrează oral 60—150 mg/zi. Poate fi utilă și în tahicardia paroxistică atrială, unde 0,1—0,5 mg intravenos pot suprima reflex criza.

**Metoxamina** (*methoxamine, vasoxyl*) are proprietăți asemănătoare fenilefrinei. Efectul hipertensiv se menține 15—20 minute de la injectarea intravenoasă și 60—90 minute de la injectarea intramusculară. Dozele recomandate în șoc sînt de 5—20 mg intramuscular sau 5—10 mg intravenos lent (1 mg/minut). Poate fi utilă și pentru oprirea crizelor de tahicardie paroxistică atrială.

**Epinefrina** (*epinephrine*) sau *adrenalina*, în doze terapeutice, provoacă stimularea inimii, cu tahicardie, creșterea forței contractile și mărirea consumului de oxigen a miocardului, vasoconstricție arterială și venoasă,





TABELUL XLV

CITEVA CARACTERISTICI FARMACOTERAPEUTICE ALE UNOR  
SIMPATOMIMETICE FOLOSITE CA VASOCONSTRICTOARE

| Medicamentul  | Tipul acțiunii<br>simpatomimetice                 | Durata<br>efectului | Utilitatea<br>terapeutică                      | Calea de<br>administrare                             |
|---------------|---|---------------------|--|--|
| Noradrenalină | directă, predominant $\alpha$ , moderat $\beta_1$ | scurtă              | antihipotensiv                                 | i.v. (perf.)   |
| Metaraminol   | directă și indirectă, predominant $\alpha$        | medie               | antihipotensiv                                 | s.c., i.m.,<br>i.v. (perf.)                          |
| Fenilefrină   | directă, predominant $\alpha$                     | medie               | antihipotensiv,<br>decongestiv<br>local        | s.c., i.m.,<br>i.v. (inj.,<br>perf.),<br>oral, local |
| Metoxamină    | directă, predominant $\alpha$                     | medie               | antihipotensiv                                 | i.m., i.v.<br>(inj.)                                 |
| Adrenalină    | directă $\alpha$ și $\beta$                       | scurtă<br>(i.v.)    | șoc anafilactic,<br>asociere anestezice locale | i.v. (inj.),<br>i.m., sublingual                     |
| Efedrină      | directă și indirectă, $\alpha$ și $\beta$         | medie               | antihipotensiv,<br>decongestiv<br>local        | oral, s.c.,<br>local                                 |
| Etilefrină    | directă $\alpha$ și $\beta$                       | medie               | antihipotensiv                                 | oral, i.v.<br>(perf.)                                |

cu diminuarea fluxului sanguin la nivelul pielii, mucoaselor în teritoriul splanhnic și renal, vasodilatație în mușchii striati și în ficat. Circulația cerebrală, pulmonară și coronariană este crescută prin redistribuirea singelui către aceste teritorii. Se produce o ridicare a presiunii arteriale sistolice și o scădere a presiunii diastolice, cu ridicarea modestă a valorilor presiunii medii. Efectul se menține câteva minute, în condițiile injectării intravenoase și  $1/2$ — $1\frac{1}{2}$  ore, pentru injectarea subcutanată. Adrenalina acționează direct receptorii adrenergici  $\alpha_1$ ,  $\beta_1$  și  $\beta_2$ .

Adrenalina nu se folosește obișnuit ca agent presor în șoc și în alte stări hipotensive, din cauza riscului mare de aritmii. Este însă *medicamentul de primă alegere, indispensabilă, în șocul anafilactic*, unde combate hipotensiunea arterială, bronhoconstricția, edemul laringian, deprimarea inimii. În formele severe se injectează intravenos lent 0,5 mg în 10 ml soluție salină, repetând eventual doza după 5—15 minute (cu multă grijă, sub supraveghere strictă). Cînd calea intravenoasă nu poate fi abordată, se injectează intramuscular sau se administrează sublingual. O altă indicație sînt sîngerările gastrointestinale prin ulcer sau varice esofagiene,

unde se introduce în perfuzie intravenoasă, 1/200 000—1/500 000 în glucoză izotonă; concomitent se administrează propranolol pentru combaterea acțiunii cardiostimulatoare dăunătoare.

Aritmiile cardiace, tahicardia marcată (peste 140/minut) și hipertensiunea arterială severă reprezintă contraindicații, relative în situațiile de mare urgență.

**Etilefrina** (*etilefrine, effortil*) este un compus de sinteză, stimulant miocardic și vasoconstrictor prin acțiuni alfa- și beta-adrenergice directe. Se administrează oral, 5 mg de 2—3 ori/zi, în tratamentul stărilor hipotensive cronice și al hipotensiunii ortostatice și în perfuzia intravenoasă, 10 mg în 250 ml soluție glucozată izotonă, în hipotensiunile mai severe, în cadrul reanimării.

**Efedrina** (*racephedrine*), un alcaloid natural, are acțiune simpatomimetică mixtă — directă asupra receptorilor alfa- și beta-adrenergici și prin intermediul eliberării de noradrenalină din terminațiile simpatică. Dozele terapeutice cresc presiunea arterială sistolică și diastolică, datorită stimulării inimii și vasoconstricției. Efectul este de *intensitate moderată și relativ durabilă*; se menține 2—3 ore după administrarea orală.

Efedrina este folosită limitat pentru tratamentul stărilor hipotensive cronice și al hipotensiunii posturale. Dozele utile sînt de 15—60 mg oral, la fiecare 2—4 ore.

### 11.1.2. ANGIOTENSINA

**Angiotensina**, octopeptidă care se formează în organism sub influența enzimatică a reninei, are proprietăți vasoconstrictoare și stimulante cardiace. Acționează direct asupra musculaturii netede vasculare și asupra miocardului: crește influxul de ioni de calciu la dispoziția procesului contractil; de asemenea are oarecare acțiune de stimulare simpatică.

Introdusă în perfuzie intravenoasă, în doze terapeutice, angiotensina provoacă în câteva secunde *ridicarea presiunii arteriale*, uneori cu bradicardie reflexă și diminuarea debitului cardiac. Rezistența periferică to-

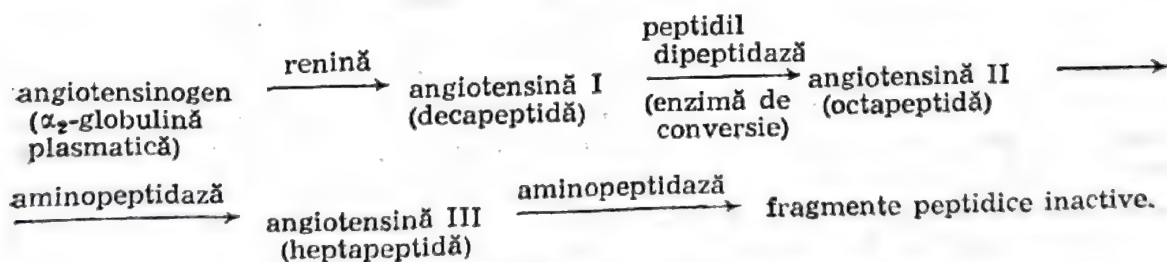


Fig. 35. — Formarea și degradarea angiotensinelor.

tală crește, ca urmare a *vasoconstricției arteriolare*; vasele de capacitanță sînt mai puțin influențate. Fluxul sanguin scade marcat în piele, teritoriul splanhnic și teritoriul renal; circulația coronariană poate fi, de asemenea, diminuată. Vasoconstricția este mai slabă la nivelul creierului și musculaturii striate, unde — pentru dozele mici — fluxul sanguin poate



crește prin redistribuirea singelui. Ca și în cazul noradrenalinei este favorizată trecerea lichidului din capilare înspre țesuturi, cu tendință de scădere a volemiei. Efectul hipertensiv al angiotensinei se menține câteva minute după oprirea perfuziei.

Angiotensina, sub formă de *angiotensinamidă* (*angiotensinamide*, *hypertensin*), este folosită limitat pentru tratamentul insuficienței circulatorii acute a șocului, fiind de ales la bolnavii cu prăbușire tensională, care nu răspund la noradrenalină sau alte amine simpatomimetice. Doza utilă este de 1—10 mcg/minut, în perfuzie intravenoasă (se folosește o soluție de glucoză sau salină izotonă, conținând 1 mg/l).

Vasoconstricția provocată de angiotensină poate agrava condițiile hemodinamice și tulburările metabolice ale șocului, în caz de insuficiență circulatorie acută de tip hipertonic.

Medicamentul trebuie administrat cu grijă, deoarece poate provoca creșteri tensionale periculoase. Uneori apar amețeli, cefalee, dureri anginoase, bradicardie, aritmii ventriculare.

### 11.1.3. DIHIDROERGOTAMINA

*Dihidroergotamina* (*dihydroergotamine*, *dihydergot*) este un derivat semisintetic al ergotaminei, alcaloid din secara cornută. Are *acțiune vasoconstrictoare alfa-adrenergică, interesind mai ales sistemul venos*.

Injectată intravenos, în doză de 10 mcg/kg, provoacă contracția marcată a vaselor de capacitanță din mușchi și piele, fără să modifice semnificativ vasele de rezistență. Singele mobilizat din vene determină o *creștere a debitului cardiac* cu circa 0,5 l/minut, cu o ușoară, mărire a presiunii arteriale sistolice. În condiții de stress ortostatic dihidroergotamina menține presiunea arterială și debitul cardiac. Aceleași efecte apar și după administrarea de durată, pe cale orală, a 4—10 mg/zi (care realizează concentrații plasmatice în jur de 7 ng/ml). Creșterea tonusului venos și mărirea consecutivă a vitezei fluxului sanguin (pentru mai mult de 8 ore după o singură doză) determină o micșorare cu 40—60% a incidenței trombozei venoase profunde după intervențiile chirurgicale.

Dihidroergotamina este indicată pentru *tratamentul hipotensiunii ortostatice* și al altor stări hipotensive cronice prin tulburarea mecanismelor de reglare vegetativă și hipotonie venoasă. De asemenea poate fi utilă pentru *profilaxia trombozelor venoase* profunde postoperatorii (în asociație cu heparina sau cu anticoagulante orale). Se folosește sub formă de metansulfonat (mesilat) sau bitartrat. Doza recomandată este de 3 mg de 3 ori/zi, pe cale orală.

Medicamentul este în general bine suportat. Greațurile sînt relativ frecvente, dar pot fi evitate, în mare parte, prin administrarea după mese. Insuficiența hepatică și insuficiența renală avansate impun prudență. Asocierea cu antibiotice macrolidice (eritromicină, troleandomicină) trebuie evitată, deoarece poate favoriza apariția de accidente ischemice.

## 11.2. MEDICAMENTELE FOLOSITE PENTRU ACȚIUNEA VASOCONSTRICTOARE LOCALĂ

Unele medicamente sînt folosite pentru acțiunea vasoconstrictoare limitată la anumite teritorii vasculare. Aceasta se datorește fie tropismului farmacodinamic pentru anumite vase, fie aplicării locale.

### 11.2.1. AMINELE SIMPATOMIMETICE FOLOSITE CA DECONGESTIVE ALE MUCOASEI NAZALE ȘI CONJUNCTIVEI

*Efedrina, fenilefrina, nafazolina (naphazoline, rinofug), tetrizolina (tetryzoline), oximetazolina (oxymetazoline), xilometazolina (xylometazoline)* și alte simpatomimetice cu acțiune vasoconstrictoare, aplicate pe mucoase, provoacă descongestionarea acestora și inhibarea secrețiilor.

Nafazolina este un simpatomimetic cu structură imidazolinică, care acționează predominant indirect (prin eliberare de noradrenalină). Instilată local, în soluție 0,25—1‰, este indicată în *rinitele și sinuzitele acute alergice* sau prin *răceală comună*, ca și în *conjunctivitele* alergice și iritațiile conjunctivale de diferite cauze.

Are oarecare acțiune iritantă locală, care poate fi resimțită sub forma unor înțepături, în primele secunde după instilație. După încetarea efectului apare uneori o congestie reactivă. Aplicarea repetată, la intervale prea scurte, duce la *diminuarea efectului* (tahifilaxie). Folosirea îndelungată favorizează dezvoltarea unei rinite cronice. La *copii mici* se poate absorbi din nas în cantitate suficientă pentru a provoca *deprimare centrală* — se folosesc soluții mai diluate sau se evită.

O serie de *preparate*, care *asociază vasoconstrictoare simpatomimetice*, antihistaminice, atropină, analgezice-antipiretice și antiinflamatorii, antitusive, cafeină etc., se recomandă în administrare orală pentru combaterea catarului mucoaselor și a altor simptome în *răceala comună*, diverse viroze ale căilor aeriene superioare, rinitele alergice, febra de fin etc. Ele pot provoca o ameliorare simptomatică, mai ales cînd patogenia este alergică. Simpatomimeticele cuprinse în asemenea preparate pot fi *cauză de ascensiuni tensionale*; hipertensiunea reprezintă o contra-indicație, iar folosirea la persoanele în vîrstă impune prudență.

### 11.2.2. ERGOTAMINA ȘI ALTE MEDICAMENTE ANTIMIGRENOASE

Migrena este un tip particular de cefalee vasculară, cu patogenie încă incomplet cunoscută. În *faza prodromală* se produce o *vasoconstricție* de obicei unilaterală, care interesează arterele *extracraniene și intracraniene*. Spasmul vascular este declanșat probabil prin stimulare neurogenă, provocată de stress sau de alte cauze. În continuare se produce *agregare plachetară* și eliberare de *serotonină*, care provoacă de asemenea vasoconstricție. Micșorarea circulației determină hipoxie locală și acidoză. Serotonina acționează asupra peretelui vascular și țesutul peri-



vascular, provocând inflamație și sensibilizând receptorii la durere din vase. Scăderea concentrației locale de serotonină provoacă dilatația arterelor mici și mari, extracraniene și intracraniene, care caracterizează faza de cefalee.

Tratamentul medicamentos al migrenei urmărește fie calmarea crizei dureroase, fie profilaxia crizelor (când frecvența acestora este mai mare de 3/lună). Se folosesc substanțe care acționează vasoconstrictor în teritoriul carotidei (prin diferite mecanisme) sau care acționează agonist sau antagonist în domeniul serotoninergic.

Ergotamina (ergotamine, gynergen) este un alcaloid natural din seara cornută sau ergot. Are în structură acid lisergic legat de o peptidă triciclică. Anumite analogii structurale cu catecolaminele fiziologice și cu 5-hidroxitriptamina determină comportarea ca agonist parțial sau antagonist în domeniul noradrenergic, dopaminergic și triptaminergic.

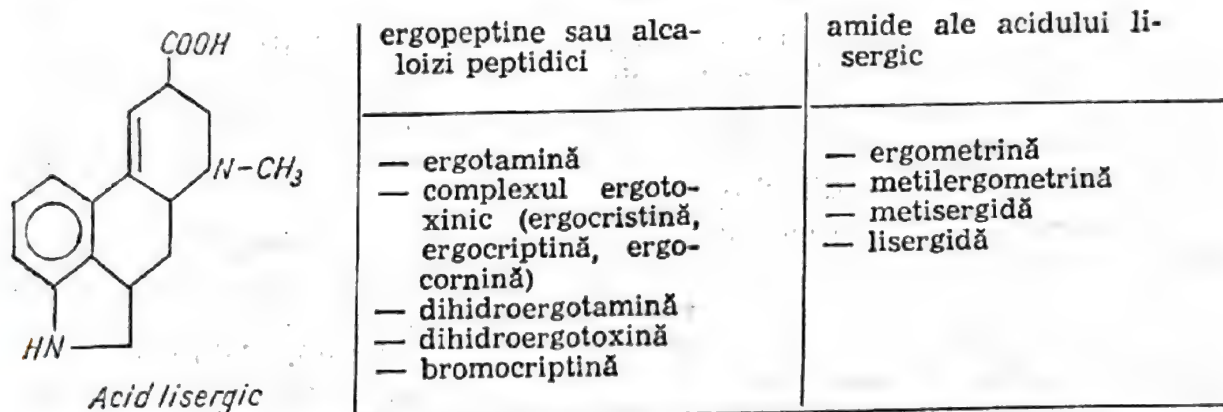


Fig. 36. — Nucleul de bază — acidul lisergic — și principalele grupe de alcaloizi din seara cornută (și derivați ai acestora).

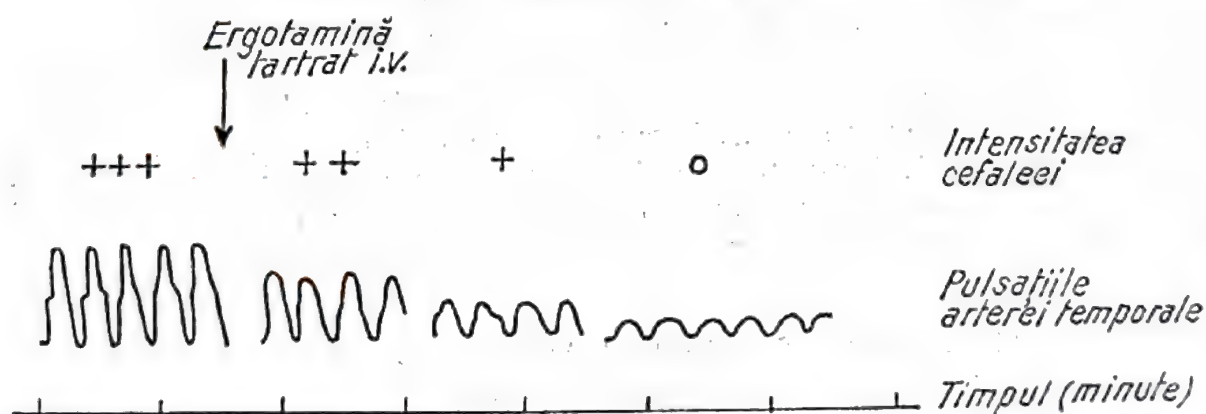


Fig. 37. — Influențarea cefaleei și amplitudinii pulsațiilor arterei temporale, în criza de migrenă, prin ergotamină injectată intravenos.

Ergotamina provoacă vasoconstricție arterială și venoasă. Dozele mici, folosite terapeutic, cresc rezistența periferică, scad fluxul sanguin în diferite organe și produc o ridicare ușoară a presiunii arteriale.

Administrată la bolnavi în criză migrenoasă, ergotamina poate înlătura durerea. Mecanismul efectului antimigrenos nu este precizat. Alca-

loidul produce o *vasoconstricție durabilă în teritoriul carotidei*, care reduce distensia dureroasă a arterelor extra- și intracraniene. Cefaleea diminuează progresiv, odată cu reducerea pulsațiilor înregistrate la nivelul ramurii temporale sau occipitale a carotidei externe. Ergotamina diminuează de asemenea șuntarea singelui din artera carotidă către vena jugulară (în criza migrenoasă anastomozele arteriovenoase sînt deschise, ceea ce determină hipoxemie cerebrală). Stimularea musculaturii netede arteriale este probabil mediată în parte de către receptorii triptaminer-gici, la nivelul cărora ergotamina se comportă ca agonist parțial. Este posibil să contribuie și o acțiune venoconstrictoare alfa-adrenergică.

Ergotamina se absoarbe lent și incomplet din tubul digestiv, raportul între dozele echivalente pe cale orală și intramusculară fiind de 10/1. Concentrația plasmatică maximă se realizează după 2 ore. *Asocierea de cafeină crește considerabil viteza absorbției și cantitatea absorbită*, dublînd nivelul plasmatic (mecanismul nu este cunoscut). Absorbția de la locul injectării intramusculare este completă, dar relativ lentă, efectul dezvoltîndu-se după circa 20 de minute. Alcaloidul este reținut la nivelul unor țesuturi. Este metabolizat practic în totalitate în ficat, metaboliții eliminîndu-se predominant prin bilă. Timpul de înjumătățire este de 21 ore.

Ergotamina, sub formă de *tartrat*, este medicamentul de ales pentru tratamentul curativ al crizei de migrenă și al altor forme de cefalee vasculară, înrudite. Calmarea crizei se realizează la 50% dintre bolnavi cînd se folosește calea orală sau perlinguală, la 70% pentru calea rectală și inhalatorie și la 85% pentru injectia intramusculară. Administrarea se face obișnuit oral, 2 mg la începutul atacului (cît mai timpuriu) apoi, după nevoie, cîte 1 mg la fiecare 1/2 de oră, pînă la cel mult 6 mg/zi; doza într-o săptămînă nu trebuie să depășească 12 mg. Dacă bolnavul prezintă vărsături se preferă administrarea perlinguală în aceleași doze. Pentru calea rectală se utilizează supozitoare, administrînd inițial 1—2 mg, doză care se poate repeta după o oră, pînă la cel mult 4 mg/zi; doza într-o săptămînă nu trebuie să depășească 10 mg. În cazurile severe se injectează intramuscular 0,5—1,5 mg odată, cel mult 3 mg/săptămînă.

*Asociația ergotamină-cafeină (cofedol, ergofein, gynergene caféiné)*, cuprinzînd obișnuit 1 mg ergotamină și 100 mg cafeină la 1 comprimat, se recomandă la bolnavii care nu suportă ergotamina ca atare, pe cale orală (prezintă grețuri și vărsături). Cafeina face posibilă diminuarea dozei de ergotamină, favorizînd absorbția alcaloidului și adaugă un plus de eficacitate, prin acțiunea vasoconstrictoare proprie în teritoriul carotidei.

Ergotamina este un medicament greu de mînuit, care nu trebuie folosit decît ocazional și nu în cure prelungite. Dacă se administrează 2 zile consecutiv provoacă o „cefalee de rebound“, de aceea nu este indicată la bolnavii care prezintă mai multe crize săptămînal. Greața și voma sînt relativ frecvente pentru calea orală. Acțiunea vasoconstrictoare poate fi cauzată de *tulburări ischemice*, cu parestezii și durere. Afecțiunile vasculare obliterante și spastice, cardiopatia ischemică, hipertensiunea arterială reprezintă contraindicații. Asocierea cu antibiotice macrolidice (eritromicină, troleandomicină) trebuie evitată, deoarece crește riscul accidentelor ischemice. Ergotamina este contraindicată în timpul sarcinii și



nașterii pentru că are acțiune ocitocică marcată, cu caracter predominant spastic. Bolile hepatice și renale constituie alte contraindicații.

**Dihidroergotamina** (*dihydroergotamine, dihydergot*) are de asemenea proprietăți antimigrenoase, fiind utilă mai ales profilactic. Se folosește sub formă de metansulfonat sau *mesilat*. Pentru profilaxie se administrează oral, câte 1—2 mg de 3 ori/zi. Poate fi eficace și ca tratament curativ: pentru înlăturarea crizelor se injectează subcutanat sau intramuscular 1—2 mg, fără a depăși 3 mg/zi și 5 mg/săptămână. Reacțiile adverse, care apar mai ales în cazul administrării parenterale, constau în grețuri, vărsături, dureri precordiale. Injectarea trebuie evitată la coronarieni, hipertensivi și în timpul sarcinii.

#### TABELUL XLVI

#### PRINCIPALELE ACȚIUNI EXPERIMENTALE ALE ALCALOIZILOR DIN SECARA CORNUTĂ ȘI DERIVAȚILOR ACESTORA\*

**Ergotamină:** acțiune hipertensivă (100), acțiune emetică (100), acțiune ocitocică (50), inhibarea sintezei AMPc stimulată prin noradrenalină în creier (40).  
**Dihidroergotamină:** blocare alfa-adrenergică (35), inhibarea sintezei AMPc (24), acțiune hipertensivă (12).  
**Dihidroergotoxină:** blocare alfa-adrenergică (100), inhibarea sintezei AMPc (100), acțiune emetică (54).  
**Bromocriptină:** inhibarea fertilității (100), acțiune dopaminergică centrală (60), acțiune emetică (41), blocare alfa-adrenergică (23), inhibarea sintezei AMPc (19).  
**Metilergometrină:** acțiune ocitocică (100), acțiune dopaminergică centrală (31), acțiune antiserotoninică (25), acțiune emetică (21).  
**Metisergidă:** acțiune antiserotoninică (100).  
**Lisergidă:** acțiune hipertensivă (100), acțiune dopaminergică centrală (100), acțiune ocitocică (67), acțiune antiserotoninică (25).

\* Acțiune blocantă alfa-adrenergică asupra veziculelor seminale izolate de cobai, acțiune antiserotoninică asupra uterului izolat de șobolan, acțiune hipertensivă la pisica spinală (i.v.), acțiune ocitocică la iepure *in situ* (i.v.), inhibarea fertilității la șobolan (s.c.), acțiune hipertermizantă la iepure (i.v.), acțiune emetică la cîine (i.v.), comportament dopaminergic stereotip la șobolani (i.p.), inhibarea sintezei de AMPc stimulată de noradrenalină în creierul de șobolan *in vitro*; s-a notat convențional cu 100 potența celui mai activ compus.

**Metisergida** (*methysergide, deseril, desernil, sansert*) este un compus de sinteză din grupa amidelor acidului lisergic, înrudit cu alcaloizii din secara cornută. Are proprietăți antiserotoninice marcate. Administrată timp îndelungat este eficace pentru profilaxia crizelor de migrenă. Efectul protector se instalează după 1—2 zile, se menține tot timpul tratamentului și 1—2 zile după oprirea acestuia. Mecanismul de acțiune nu este precizat. Se presupune că dozele mici, folosite terapeutic, acționează mai curînd agonist decît antagonist al serotoninei, menținînd tonusul vascular în teritoriul carotidian.

Metisergida se absoarbe bine după administrarea orală. Este metabolizată în mare măsură; principalul metabolit este metilergometrina, substanță puternic ocitocică. Se elimină în principal prin urină. Timpul de înjumătățire este de 10 ore.

Metisergida este indicată ca tratament de fond în migrenă și alte tipuri de cefalee vasculară, fiind de ales în formele severe, rebele la alte tratamente. Se administrează oral, începînd cu doze mici — 1 mg la masa de seară — care se cresc progresiv pînă la 2 mg de 2—3 ori/zi (la mese),

apoi se scad pînă la doza de întreținere. Tratamentul se face în cure de 4—6 luni, separate, în mod obligator, prin pauze de 1—2 luni.

**Reacțiile adverse** sînt relativ frecvente și uneori severe. S-au semnalat tulburări digestive (pirozis, diaree, colici, greață și vomă), tulburări ischemice periferice și miocardice, astenie, insomnie sau somnolență, rareori tulburări psihotice. Tratamentul îndelungat poate fi cauză de **reații de fibroză** (liposcleroză) retroperitoneală, pleuropulmonară, cardiacă. Acest accident este rar, dar poate avea consecințe grave: obstrucție ureterală, valvulopatii. Metisergida este contraindicată în bolile arteriale periferice, cardiopatia ischemică, hipertensiunea arterială, în timpul sarcinii, la bolnavii cu insuficiență hepatică și renală.

**Propranololul** este deseori eficient pentru profilaxia crizelor de migrenă. Beneficiul s-ar datora împiedicării vasodilatației beta-adrenergice și acțiunii antiagregante plachetare. Se administrează oral, începînd cu 20 mg de 4 ori/zi; dacă nu se obțin rezultate după 3 săptămîni de tratament, doza se poate crește treptat pînă la cel mult 240 mg/zi. Este contraindicat în astmul bronșic și în bolile pulmonare cronice obstructive, în insuficiența cardiacă, în prezența tulburărilor de conducere în miocard.

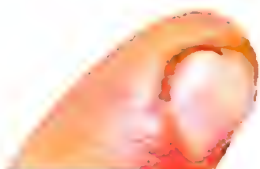
**Ciproheptadina** (*ciproheptadine, periactin*) este o substanță antisero-toninică, antihistaminică și anticolinergică. Poate fi eficientă, mai ales profilactic, în migrenă și alte cefalee vasculare; rezultatele cele mai bune se obțin la copii. Se administrează oral 4—12 mg/zi (în 3 prize). Poate provoca somnolență, mărirea apetitului și creștere în greutate. Este contraindicată în caz de glaucom cu unghi îngust.

**Clonidina** (*clonidine, catapressan*), un antihipertensiv prin acțiune centrală și în același timp un stimulant alfa-adrenergic periferic, poate fi utilă profilactic în migrenă. Rezultate bune au fost obținute mai ales în migrena de cauze dietetice. Se administrează oral, începînd cu 0,025 mg de 2 ori/zi și crescînd, după nevoie, pînă la 0,1 mg de 2 ori/zi (dozele sînt mai mici decît cele recomandate în tratamentul hipertensiunii arteriale). medicația nu trebuie întreruptă brusc, deoarece pot apărea crize hipertensive.

**Amitriptilina** (*amitriptyline, elavil, teperin, triptizol*), un antidepresiv tricyclic, este eficientă profilactic mai cu seamă în migrena însoțită de contractură musculară. Se administrează oral, în primele 1—2 săptămîni cîte 25 mg la culcare, crescînd în continuare, după nevoie, pînă la 100—200 mg/zi. Provoacă reacții adverse de tip atropinic. Este contraindicată în prezența glaucomului cu unghi îngust și trebuie folosită cu prudență la bolnavii cu adenom de prostată.

### 11.2.3. VASOPRESINA

**Vasopresina** (*vasopressine*), sau hormonul antidiuretic, este o nonapeptidă. Preparatul folosit terapeutic sub acest nume conține *argipresină* (*argipressine*), 8-argininvasopresină din hipofiza de bou și *lipresină* (*lypressine*), 8-lizinvasopresină din hipofiza de porc; hormonul omului este argipresina. Vasopresinele naturale au proprietăți antidiuretice și vasoconstrictoare. Există o serie de analogi sintetici care posedă ambele acțiuni sau, predominant, una dintre ele. *Felipresina* (*felypressine, octa-*





*pressin*), 2-fenilalanin-5-lizin-vasopresina, are practic numai acțiune vasoconstrictoare.

Vasopresina provoacă *vasoconstricție* în toate teritoriile, prin acțiune directă asupra musculaturii netede vasculare. *Fluxul sanguin* este mult redus în piele și la *nivelul tubului digestiv*. *Circulația coronariană* este de asemenea *diminuată*, ceea ce limitează mult utilitatea terapeutică. Efectul este de scurtă durată.

Acțiunea vasoconstrictoare a vasopresinei este utilă în *sîngerările prin varice esofagiene* și *sîngerările gastrointestinale*. Hormonul, introdus intravenos în doze terapeutice, produce o vasoconstricție puternică în teritoriul splanhnic și scade marcat fluxul și presiunea sîngelui în circulația portală; presiunea arterială sistemică crește puțin sau moderat. În sîngerările prin varice esofagiene se introduce, în perfuzie intravenoasă, o soluție conținând 100 u. vasopresină/250 ml glucoză izotonă, în primele 12 ore 0,3 u./minut, următoarele 24 ore 0,2 u./minut, apoi alte 24 ore 0,1 u./minut (1 ml soluție cuprinde 0,4 u., dozarea se face obișnuit cu un micropicător). La nevoie, vasopresina se poate introduce intraarterial, 0,1—0,4 u./minut, prin cateter, în artera mezenterică superioară (pentru sîngerările din varicele esofagiene) sau în artera gastrică stîngă (pentru sîngerările din mucoasa gastrică).

Vasopresina trebuie utilizată cu multă prudență sau evitată la vaseculari, mai ales la bolnavii cu cardiopatie ischemică. Infiltrarea subcutanată a soluției poate provoca ischemie, chiar gangrenă.

#### CITEVA PREPARATE MEDICAMENTOASE ROMÂNEȘTI

**Adrenalină** — fiole a 1 ml soluție apoasă injectabilă, conținând epinefrină hcl. 1 mg — cutie cu 100 bucăți.

**Cofedol** — drajeuri conținând ergotamină tartrică 1 mg și cafeină 100 mg — flacon cu 10 sau 20 bucăți.

**Efedrină** — comprimate, conținând efedrină hcl. 50 mg — flacon cu 20 bucăți; fiole a 1 ml soluție apoasă injectabilă, conținând efedrină hcl. 10 mg sau 50 mg — cutie cu 10 bucăți.

**Norartrinal** — fiole a 1 ml soluție apoasă injectabilă, conținând levarterenol bitartrat 2 mg sau 4 mg corespunzător la 1 mg, respectiv 2 mg levarterenol bază — cutie cu 20 bucăți.

**Rinofug** — soluție apoasă pentru uz extern, conținând nafazolină hcl. 1/1 000 — flacon cu 10 ml.

#### BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- BERDE B., SCHILD H. O. (sub red.) — Ergot alkaloids and related compounds, Handbuch der experimentellen Pharmakologie, vol. 49, Ed. Springer, Berlin, 1978; BLASCHKO H., MUSCHOLL E. (sub red.) — Catecholamines, Handbuch der experimentellen Pharmakologie, vol. 33, Ed. Springer, Berlin, 1972; DIAMOND S., MEDINA J. L. — Headaches, *Ciba Clinical Symposia*, 1981, 33, 2; DONA D., RĂUȚ C. — Tratamentul șocului, Ed. medicală, București, 1974; FORSLING M. L. — Anti-diuretic hormone, Eden Press, Montreal, 1977; LEDINGHAM I. McA (sub red.) —

Shock, *Excerpta Medica*, Amsterdam, 1976; NICOLAESCU V., CERCHEZ TH. — Hipotensiunea arterială, Edit. medicală, București, 1972; PAGE I. H., BUMPUS F. M. (sub red.) — Angiotensin, *Handbuch der experimentellen Pharmakologie*, vol. 37, Ed. Springer, Berlin, 1974; PEACH M. J. — Renin-angiotensin system, *Physiol. Rev.*, 1977, 57, 313; REGOLI D., PARK W. K., RIOUX F. — Pharmacology of angiotensin, *Pharmacol. Rev.*, 1974, 26, 69; REID I. A., MORRIS B. J., GANONG W. F. — The renin-angiotensin system, *Ann. Rev. Physiol.*, 1978, 40, 377; SAPER J. R. — Migraine, *J. Amer. Med. Ass.*, 1978, 2380 și 2480; VINTILĂ P. și colab. — Terapie intensivă în cardiologie, Edit. medicală, București, 1975.



## 12. MEDICAȚIA ANTIHIPERTENSIVĂ

O serie de medicamente, aparținând unor grupe farmacodinamice variate, sînt capabile să scadă presiunea arterială, ca urmare a micșorării debitului cardiac și/sau a scăderii rezistenței periferice.

Efectul antihipertensiv se poate datora:

— *diminuării tonusului simpaticului periferic*, consecutiv *afectării funcției unor formațiuni centrale*, implicate în controlul vasomotor (astfel acționează clonidina, metildopa și — în parte — rezerpina și blocanțele beta-adrenergice), *paraliziei ganglionilor vegetativi* de pe traseul nervilor simpatici (ganglioplegicele) sau *paraliziei terminațiilor simpatice periferice* (guanetidina, rezerpina);

— *blocadei alfa-adrenergice* (prin prazosin);

— *blocadei beta-adrenergice* (de exemplu prin propranolol);

— *vasodilatației prin acțiune directă* asupra musculaturii netede vasculare (hidralazinele, diazoxidul, minoxidilul, nitroprusiatul de sodiu);

— *creșterii diurezei* cu scăderea volemiei și deficit de sodiu, avînd consecințe vasodilatatoare (hidroclorotiazida, spironolactona);

— *interferării sistemului renină-angiotensină* (saralazina, captoprilul).

Tratamentul hipertensiunii arteriale urmărește reducerea valorilor presiunii arteriale către cifre cît mai apropiate de cele fiziologice, cu efecte nedorite minime. Medicația antihipertensivă modernă este în mod cert eficientă. Ea a făcut posibil tratamentul simptomatic al hipertensiunii esențiale și al hipertensiunii renoparenchimatose. Studii controlate ample, efectuate la bolnavi cu forme medii și severe de hipertensiune esențială, au arătat că *procentul complicațiilor grave* (accidente cerebrovasculare, insuficiență renală, insuficiență cardiacă și, în măsură mai mică, infarct de miocard), ca și *mortalitatea*, prezintă *scăderi importante* și semnificative statistic la lotul tratat, față de lotul care a primit un placebo. Astfel, în formele medii (presiune diastolică 90—114 mm Hg) procentul complicațiilor grave a fost de 11,8% și mortalitatea (timp de 3—3,5 ani) a fost de 1,8% sub tratament (cu hidroclorotiazidă + rezerpină sau hidralazină), față de 28,9% complicații grave, respectiv 4,3% mortalitate, sub placebo; în formele severe, complicații grave au afectat 2,7% din bolnavi și mor-

talitatea a fost nulă (după 2 ani) sub tratament, față de 39% complicații grave, respectiv 5% mortalitate, sub placebo. În hipertensiunea malignă, în trecut cu o mortalitate de 100% după 5 ani de evoluție, medicația disponibilă actualmente permite supraviețuirea a 20—40% din bolnavi.

Nu există reguli unanim acceptate privind *indicațiile medicației antihipertensive*. Se apreciază că tratamentul medicamentos este necesar atunci când valorile tensionale depășesc 140/90 mm mercur. În situațiile la limită medicația este recomandabilă pentru bolnavii care prezintă și alți factori cardiovasculari majori de risc.

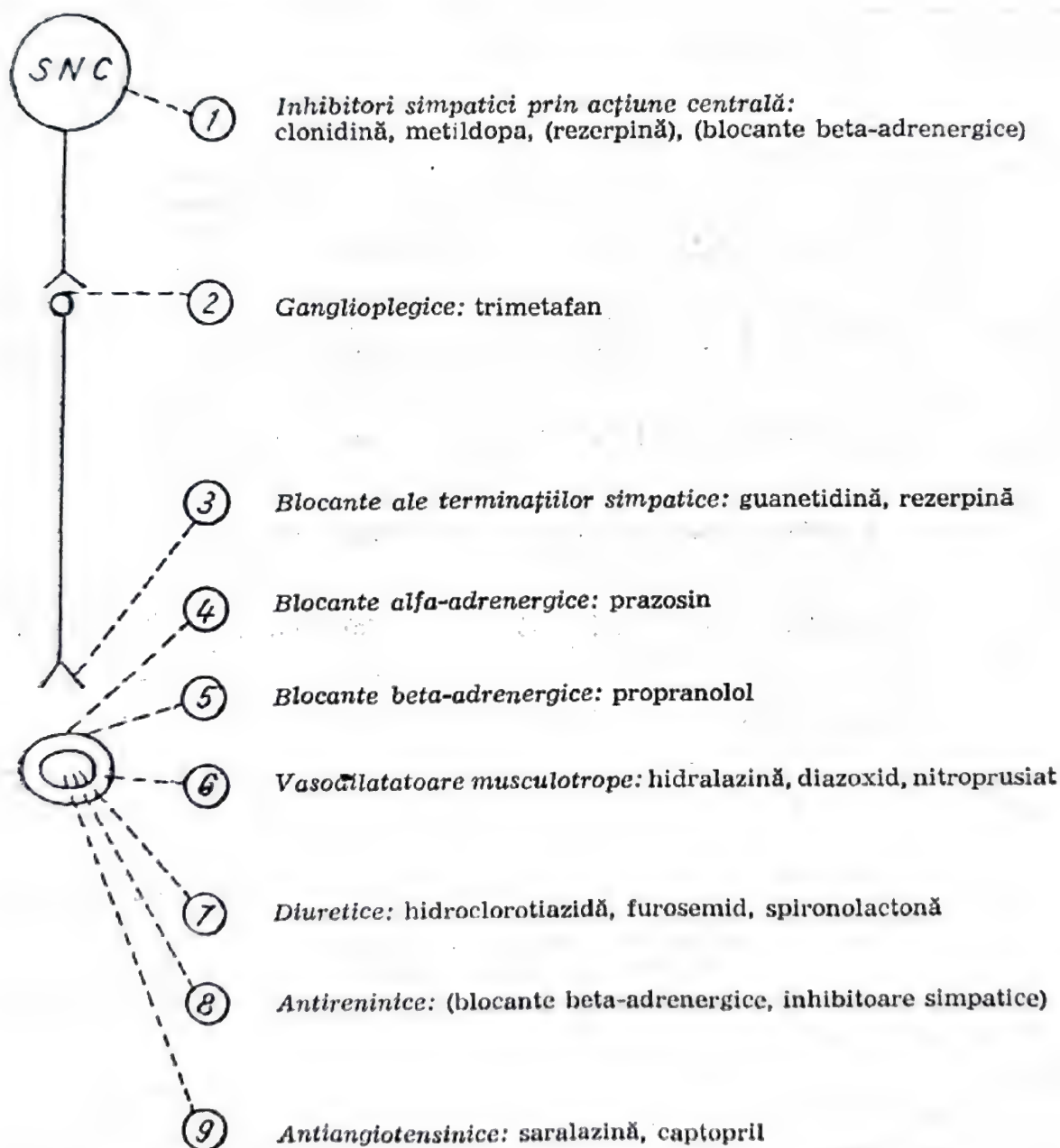


Fig. 38. — Locul de acțiune al principalelor antihipertensive.



TABELUL XLVII

PROPRIETĂȚI IMPORTANTE PENTRU TERAPEUTICĂ ALE  
PRINCIPALELOR MEDICAMENTE ANTIHIPERTENSIVE\*

| Medica-<br>mentul      | Rezistența per-<br>iferică | Frecvența cardiacă | Debit cardiac | Volum plasmatic | Renină | Flux plasmatic re-<br>nal, filtrare glo-<br>merulară | Activitate simpa-<br>tică | Hipotensiune orto-<br>statică | Retenție lichidiană | Doză în mg/zi<br>(nr. doze/zi) | Modificarea dozei<br>în insuficiența<br>hepatică (H) și<br>insuficiența re-<br>nală (R) |
|------------------------|----------------------------|--------------------|---------------|-----------------|--------|--|---------------------------|-------------------------------|---------------------|--------------------------------|---|
| Hidrocloro-<br>tiazidă | ↑(i), ↓                    | 0                  | ↓(i), 0       | ↓               | ↑      | 0, ↓   | 0, ↑                      | (da)                          | nu                  | 25<br>(2,1)                    | c.i.(R)   |
| Hidrala-<br>zină       | ↓                          | ↑                  | ↑             | ↑               | ↑      | 0, ↑   | ↑                         | (da)                          | da                  | 100<br>(2,4)                   | ↓(R)  |
| Prazosin               | ↓                          | 0, ↑               | 0, ↑          | ↑               | 0      | 0  | ↓(α)                      | (da)                          | da                  | 10<br>(2,4)                    | ↓(H)  |
| Propra-<br>nolol       | ↑(i), 0↓                   | ↓                  | ↓             | 0, ↓            | ↓      | 0  | ↓(β)                      | nu                            | (da)                | 80—320<br>(2,1)                | ↓(R, H)   |
| Rezer-<br>pină         | ↓                          | 0, ↓               | ↓             | ↑               | ↓      | 0, ↓   | ↓                         | nu                            | (da)                | 0,25<br>(1,2)                  | ↓(R)  |
| Metil-<br>dopa         | ↓                          | 0, ↓               | 0, ↓          | ↑               | ↓      | 0, ↑   | ↓                         | (da)                          | da                  | 750<br>(2,3)                   | ↓(R, H)   |
| Cloni-<br>dină         | 0, ↓                       | ↓                  | 0, ↓          | ↑               | ↓      | 0, ↓   | ↓                         | (da)                          | da                  | 0,2—0,6<br>(1,2)               | ↓(R)  |
| Guaneti-<br>dină       | 0, ↓                       | ↓                  | ↓             | ↑               | (↓)    | ↓  | ↓                         | da                            | da                  | 20—30                          | ↓(R)  |

\* 0=nemodificat, ↑=crescut, ↓=scăzut, □=mecanism principal, i=tratament inițial, (da)=slab, rar.

TABELUL XLVIII

SECVENȚIALIZAREA MEDICAMENTELOR ÎN TRATAMENTUL  
BOLII HIPERTENSIVE

Primul medicament: hidroclorotiazidă

Al 2-lea medicament: metildopa, clonidină, rezerpină, propranolol, prazosin

Al 3-lea medicament: hidralazină

Al 4-lea medicament (asociat sau înlocuind un al 2-lea medicament): guanetidină  
minoxidil, captopril

La persoanele care depășesc 60 de ani, la care hipertensiunea este de obicei sistolică, beneficiul terapeutic este comparativ slab și reacțiile adverse mai frecvente — îndeosebi hipotensiunea posturală și modificările tensionale bruște, favorizate de ateroscleroza severă. În general tratamentul este necesar pentru valori ale presiunii sistolice peste 180 mm Hg, care determină o frecvență mare a complicațiilor cardiovasculare. Medicația trebuie folosită cu prudență în cazurile de afectare vasculară cerebrală sau periferică, deoarece reducerea presiunii arteriale poate diminua, în mod critic, perfuzia tisulară.

Probleme dificile sînt legate de *cooperarea bolnavului* în administrarea corectă a tratamentului. De multe ori recomandările medicului sînt numai parțial respectate, uneori se renunță la tratament în mod nejustificat. Complanța redusă se datorește faptului că hipertensiunea este, de regulă, o boală asimptomatică, iar medicația trebuie administrată timp îndelungat, provoacă relativ frecvent reacții adverse și este costisitoare. Aceasta face necesar ca schemele de tratament să fie cît mai simple și cît mai puțin costisitoare. O importanță deosebită o are calitatea relațiilor medic-pacient, ca și sprijinul familial și social.

Substanțele antihipertensive scad presiunea arterială interferînd unul sau mai multe dintre mecanismele care controlează acest parametru cu caracter hemostatic. Consecutiv, mecanismele care nu sînt afectate intervin *compensator*, tinzînd să crească presiunea, ceea ce micșorează și, cu timpul, poate anula eficacitatea terapeutică. Astfel, inhibitoarele simpaticului, ca și vasodilatatoarele directe înduc o *retenție hidrosalină*, cu creșterea volumului plasmatic, efect nedorit, care poate fi combătut prin diuretice. Vasodilatatoarele și diureticele provoacă o *creștere a secreției de renină*, care poate fi antagonizată prin blocante beta-adrenergice și prin inhibitoare ale simpaticului. Vasodilatatoarele directe, scăzînd presiunea arterială, declanșează *reflexe simpatiche cardiostimulatoare și vasomotorii*, care tind să crească presiunea arterială; reacția simpatică compensatorie poate fi împiedicată prin inhibitoare ale simpaticului și prin beta-blocante.

În mod obișnuit tratamentul antihipertensiv se face *asociînd* două sau mai multe medicamente cu mecanisme de acțiune diferite, care acționează sinergic în scăderea presiunii arteriale, împiedicînd în același timp reacțiile compensatorii dezavantajoase. Aceasta permite folosirea de doze relativ mici, cu eficacitate crescută și risc de reacții adverse scăzut. Tratamentul se începe, de regulă, cu un diuretic (hidroclorotiazidă). În continuare se asociază un inhibitor simpatic prin acțiune centrală (clonidină, metildopa, rezerpină), un blocant beta-adrenergic (propranolol) sau un blocant alfa-adrenergic (prazosin). La nevoie se introduce un al 3-lea medicament, de obicei hidralazină. În formele severe se poate asocia guanetidina (înlocuind eventual unul dintre medicamentele introduse anterior), minoxidilul sau captoprilul.

Probleme deosebite se pun în cazul *urgențelor hipertensive*, care solicită un tratament energetic, repede eficace. Este necesară introducerea parenterală — obișnuit intravenos, uneori intramuscular — a unor substanțe cu acțiune intensă și rapidă: diazoxid, nitroprusiat, trimetafan, care acționează aproape imediat; clonidină, hidralazină, care acționează după puține minute; metildopa, rezerpină, care acționează după 1,5—4 ore. Se poate



asocia un diuretic cu acțiune puternică — furosemid intravenos — pentru a combate tendința reactivă de retenție hidrosalină. Tratamentul parenteral este o măsură temporară, de urgență, care se continuă cu medicație orală obișnuită. Anumite situații clinice impun măsuri terapeutice speciale. În cazul crizelor hipertensive, la bolnavi cu cardiopatie ischemică, se recomandă antihipertensive care nu cresc, sau care scad consumul de oxigen al miocardului, de exemplu nitroprusiatul de sodiu. În hipertensiunea malignă, cu insuficiență cardiacă și edem pulmonar acut, se preferă de asemenea nitroprusiatul, care provoacă vasodilatație și scade presarcina, punând inima în condiții de lucru mai bune. În hipertensiunea cu anevrism disecant de aortă, medicamentul de primă alegere este trimetafanul, care scade debitul cardiac și nu forțează leziunea aortei; de asemenea pot fi utile nitroprusiatul, metildopa, rezerpina, beta-blocantele. În crizele hipertensive din feocromocitom sînt de ales blocante alfa-adrenergice de felul fentolaminei și fenoxibenzaminei, majoritatea celorlalte antihipertensive fiind contraindicate.

Medicația antihipertensivă poate fi cauză de *reații adverse*. Scăderea marcată a presiunii arteriale poate fi dăunătoare la anumiți bolnavi cu hipertensiune severă, care în același timp prezintă insuficiență renală gravă sau ateroscleroză avansată în domeniul coronarelor sau vaselor cerebrale. În aceste condiții scăderea presiunii micșorează presiunea de perfuzie la nivelul organelor vitale și poate fi cauză de *ischemie*, cu tulburări funcționale sau organice importante. Un efect nedorit relativ frecvent este *hipotensiunea ortostatică* excesivă. Acest fenomen se datorește micșorării bruște a întoarcerii venoase către inimă, cu scăderea debitului cardiac, pe un fond de vasodilatație, însoțită de deprimarea reacțiilor simpatice vasomotorii. Hipotensiunea ortostatică este frecventă pentru guanetidină (care paralizează terminațiile simpatice) și pentru ganglioplegice, dar relativ rară și mai puțin supărătoare pentru prazosin (inhibitor alfa-adrenergic), clonidină și metildopa (inhibitori simpatici prin acțiune centrală). Hipotensiunea ortostatică poate fi cauză de ischemie miocardică, ischemie cerebrală, lipotimie, colaps. Fenomenele sînt uneori severe la bătrîni. Diferențele mari ale valorilor tensionale în clinostatism și ortostatism fac dificilă dozarea unor antihipertensive (guanetidina și alte blocante ale terminațiilor simpatice, cu acțiune intensă).

Rezerpina, metildopa, blocantele beta-adrenergice pot fi cauză de *stări depresive*, cîteodată cu caracter psihotic.

Antihipertensivele care blochează receptorii alfa-adrenergici și terminațiile simpatice, în măsură mai mică cele cu acțiune centrală, *inhibă ejacularea*. Această reacție adversă, îndeosebi supărătoare, este rareori mărturisită de bolnavi și pusă pe seama medicamentelor primite.

În afara reacțiilor adverse comune tuturor medicamentelor antihipertensive și a celor proprii fiecărei grupe farmacodinamice, se pot produce reacții adverse proprii anumitor molecule, care uneori pot fi severe, de exemplu anemia hemolitică la metildopa sau sindromul lupoid la hidralazină.

În folosirea medicației antihipertensive trebuie avute în vedere o serie de *interacțiuni medicamentoase dăunătoare*. Astfel, asocierea *antidepresivelor triciclice*, în vederea combaterii stării depresive produse de anumite antihipertensive, poate diminua considerabil eficacitatea clonidinei, metil-



dopei și guanetidinei. La fel *simpatomimeticele indirecte* — efedrina, diverse vasoconstrictoare decongestive nazale, amfetamina, anorexigenele — diminuează efectul antihipertensiv al guanetidinei. Antagonismul se datorește blocării alfa-adrenergice centrale sau împiedicării pătrunderii antihipertensivelor inhibitoare ale simpaticului în terminațiile adrenergice periferice.

## 12.1. ANTIHIPERTENSIVELE INHIBITORE ALE SIMPATICULUI PRIN ACȚIUNE CENTRALĂ

În această grupă sînt cuprinse clonidina și metildopa, care — direct sau indirect — stimulează formațiuni alfa-adrenergice centrale, cu consecințe inhibitoare asupra controlului nervos simpatic al circulației. Efectul hipotensiv este moderat, iar reflexele simpatică — de adaptare ortostatică și la efort — sînt în mare parte păstrate. Rezerpina și blocantele beta-adrenergice își datoresc, în oarecare măsură, efectul antihipertensiv tot unor acțiuni centrale.

**Clonidina** (*catapres, catapressan, haemiton*) este un derivat imidazolinic, înrudit cu nafazolina (stimulant alfa-adrenergic) și cu tolazolina (blocant alfa-adrenergic).

Administrată oral, în doză terapeutică unică, provoacă după cîteva zeci de minute o *scădere moderată a presiunii arteriale*, care se menține circa 8 ore la persoanele normale și 4—24 ore la hipertensivi. Se produce bradicardie, diminuarea forței contractile a miocardului, micșorarea debitului cardiac. Rezistența periferică nu este scăzută semnificativ. Fluxul sanguin diminuează în teritoriul cerebral, splanhnic, în mușchii striati și piele. Circulația coronariană este diminuată secundar micșorării consumului de oxigen al miocardului. *În rinichi fluxul sanguin se menține*, filtrația glomerulară este nemodificată sau ușor diminuată. Natriureza scade, *cu tendință de creștere a volumului sanguin. Secreția de renină este inhibată.*

În condițiile tratamentului cronic eficacitatea este maximă după 2—3 săptămîni. Profilul hemodinamic se menține același ca în condițiile acute, chiar după o administrare îndelungată. Hipotensiunea are un *slab caracter postural*; răspunsul vasomotor și cardiostimulator la efort se menține.

Injectarea intravenoasă a clonidinei provoacă o hipertensiune trecătoare, cu creșterea rezistenței periferice, urmată de scăderea presiunii arteriale, cu diminuarea performanțelor inimii (la fel ca în cazul administrării orale).

În condiții clinice, clonidina este un antihipertensiv cu eficacitate moderată; poate scădea presiunea arterială la bolnavi care nu răspund la alte tratamente.

Mecanismul de acțiune nu este bine cunoscut. Substanța se comportă ca un *agonist parțial alfa-adrenergic*. Scăderea presiunii arteriale se datorește probabil, în principal, unei *acțiuni centrale*: sînt activați receptori de tip alfa-adrenergic la nivelul hipotalamusului anterior, bulbului și mai ales nucleului tractului solitar, ceea ce determină micșorarea tonusului simpaticului periferic și favorizează reflexele vagale cardioinhibitoare. Este posibil să intervină și *activarea receptorilor alfa<sub>2</sub>-adrenergici* de la



nivelul *terminațiilor simpatice din periferie*, cu inhibarea consecutivă a eliberării noradrenalinei. Concentrațiile mari, realizate prin injectarea intravenoasă, acționează receptorii alfa<sub>1</sub>-adrenergici postsinaptici din periferie, ceea ce explică hipertensiunea arterială tranzitorie, care apare înaintea scăderii tensionale, când este folosită această cale de administrare.

Clonidina se absoarbe relativ bine când se administrează oral, avînd o disponibilitate de circa 75%. Concentrația maximă în plasmă se realizează după 3 ore. Nivelul eficace este de 2—10 ng/ml, dar nu există o bună corelare între concentrația plasmatică și efectul antihipertensiv (concentrațiile mari sînt uneori mai puțin eficace, probabil datorită apariției efectelor simpatomimetice vasoconstrictoare periferice). Difuzează larg în țesuturi și trece prin bariera hematoencefalică. Timpul de înjumătățire este de 8,5—15 ore. Se elimină renal în proporție de 60% sub formă neschimbată, restul se metabolizează în ficat și se elimină prin bilă și urină. Excreția ajunge la 50% din doza administrată, după 24 de ore și este completă după 5 zile.

Clonidina se administrează oral, doza obișnuită fiind de 0,10—0,30 mg de 2 ori/zi; tratamentul se începe cu 0,10 mg seara la culcare, doza crescîndu-se progresiv și trecînd la 2 prize/zi. În prezența insuficienței renale sînt suficiente doze mici.

Clonidina este indicată în formele medii și severe de hipertensiune arterială. Se asociază obligator cu un diuretic (care acționează sinergic și combate tendința de reținere a sării și apei). Este de asemenea avantajosă asocierea cu hidralazina (care acționează vasodilatator direct).

Clonidina este în general *bine suportată*. Provoacă relativ frecvent uscăciunea gurii (inhibă secreția salivară prin acțiune centrală), sedare, somnolență, constipație, care de obicei se atenuază cu timpul. Hipotensiunea ortostatică, diminuarea libidoului și inhibarea ejaculării sînt relativ rare. S-au semnalat tulburări ischemice de tip sindrom Raynaud, la începutul tratamentului.

Oprirea bruscă a medicației poate fi urmată de creșterea rapidă a presiunii arteriale la valorile dinaintea tratamentului. Când dozele folosite au fost mari, *întreruperea tratamentului poate declanșa o criză hipertensivă*, însoțită de cefalee, agitație, tremor, tulburări gastrointestinale. În acest caz se recomandă reluarea administrării clonidinei și, la nevoie, introducerea unei perfuzii cu fentolamină (blocant alfa-adrenergic). Posibilitatea unor asemenea accidente impune scăderea treptată a dozelor în vederea eventualei opriri a tratamentului, instruirea riguroasă a bolnavilor în acest sens și asigurarea cooperării acestora.

Clonidina este contraindicată la persoanele cu psihoză depresivă severă în antecedente (poate reactiva boala).

Blocantele alfa-adrenergice, ca și antidepressivele triciclice, antagonizează efectul antihipertensiv al clonidinei. Asocierea cu digitalicele trebuie făcută cu prudență, datorită posibilității provocării unei bradicardii marcate. În timpul tratamentului cu clonidină se recomandă evitarea băuturilor alcoolice (efect deprimant sinergic) și prudență în dozarea barbituricelor.

Metildopa (*methyldopa*, *aldomet*) este un aminoacid derivat de dopa (precursor al catecolaminelor fiziologice).

Dozele terapeutice provoacă o scădere a presiunii arteriale, slabă la persoanele normotensive și moderată la hipertensivi. Frecvența bătăilor inimii este diminuată, debitul cardiac este ceva mai mic, rezistența periferică totală scade, fluxul sanguin renal nu este modificat. Hipotensiunea nu are obișnuit caracter ortostatic și nu este accentuată de efort; majori-

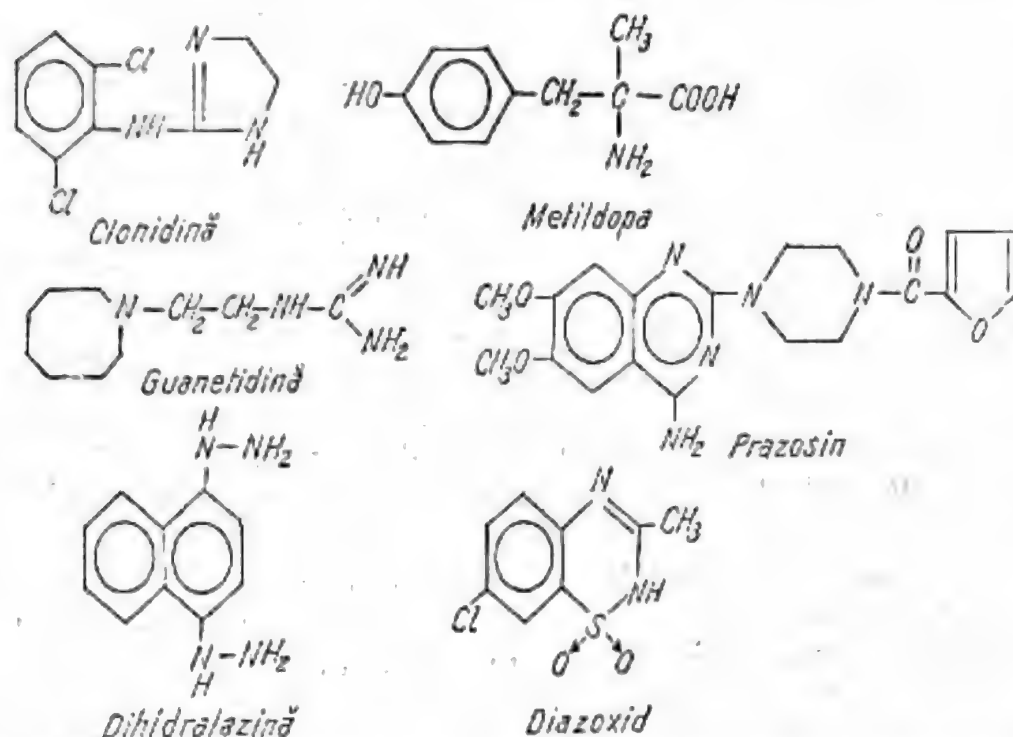


Fig. 39. — Structura chimică a unor medicamente antihipertensive (în afara beta-blocantelor adrenergice).

tatea reflexelor vasomotorii simpatice se mențin. Efectul unei doze unice, administrate oral, începe la 1—2 ore, este maxim după 4—6 ore și se menține circa 24 de ore. În condițiile administrării repetate efectul este maxim după 2—3 zile de tratament și se menține 2 zile după oprirea acestuia. În cazul injectării intravenoase efectul se instalează în 2—4 ore, este maxim la 3—5 ore și se menține 6—12 ore. Metildopa produce o *inhibiție slabă a secreției de renină*, care contribuie probabil la efectul antihipertensiv. Există o *tendință de creștere compensatorie a volemiei*.

Acțiunea hipotensivă se exercită probabil printr-un metabolit al metildopei, alfa-metilnoradrenalina. Aminoacidul pătrunde în creier și este captat în anumite terminații noradrenergice, unde substituie dopa în lanțul reacțiilor biochimice care duc la sinteza transmitătorului sinaptic. În locul noradrenalinei se formează analogul alfa-metilat, care funcționează ca un *fals mediator chimic*, cu acțiune stimulantă marcată asupra structurilor receptoare alfa-adrenergice de la nivelul nucleului tractului solitar și, posibil, al altor formațiuni centrale care controlează inhibitor tonusul simpaticului periferic și favorizează reflexele cardioinhibitoare.

Metildopa se absoarbe variabil din tubul digestiv și este în parte metabolizată la primul pasaj hepatic; disponibilitatea medie în condițiile admi-



nistrării orale este de 25%. Concentrația plasmatică maximă se realizează după 3—6 ore, iar nivelul eficace este de 2,5—2,6 mcg/ml. Timpul de înjumătățire plasmatic este de 1,5—1,8 ore, clearance-ul fiind de 3,1 ml/kg și minut. Se elimină prin rinichi: 25% sub formă neschimbată, restul mai ales ca sulfoconjugat; în insuficiența renală există o tendință slabă de acumulare (clearance-ul plasmatic este scăzut).

Metildopa este indicată în hipertensiunea arterială moderată sau severă, de regulă în asociație cu un diuretic. Este avantajoasă în hipertensiunea cu insuficiență renală, unde se poate asocia cu furosemidul și hidralazina (toate medicamente care mențin circulația renală). Se administrează oral, doza utilă fiind de 500 mg—2 g, în 2—3 prize (se începe cu 250 mg de 2 ori/zi și se crește la intervale de 2 zile, până la doza eficace). La unii bolnavi este suficientă o singură doză de 250—500 mg, seara la culcare (pentru a evita neplăcerile sedării). Metildopatul, clorhidrat al esterului etilic al metildopei, se poate administra parenteral, 250—1 000 mg/100 ml soluție glucoză izotonă, introdus intravenos în decurs de o oră; se poate repeta la 6—8 ore, fără a depăși un total de 3 g. Se folosește în urgențele hipertensive, unde are dezavantajul instalării relativ lente a efectului (2—4 ore), dar nu forțează inima și provoacă rareori reacții hipotensive.

Metildopa provoacă mai frecvent decât clonidina sedare, care poate fi supărătoare, dar se atenuează uneori la continuarea tratamentului. Pot surveni, de asemenea, coșmaruri, stare depresivă (rareori cu caracter psihotic), tulburări extrapiramidale, ginecomastie și galactoree cu hiperprolactinemie. Alte fenomene nedorite sînt uscăciunea gurii, congestie nazală, constipație. Impotența sexuală este mai rară decât în cazul clonidinei (apare probabil la mai puțin de 5% dintre bărbați). Hipotensiunea ortostatică este rară. Toate aceste reacții adverse au fost atribuite interferării unor mecanisme noradrenergice sau dopaminergice centrale.

Tratamentul prelungit cu doze mari (peste 1 g/zi, timp de 6 luni sau mai mult) provoacă, la circa 15% dintre bolnavi, pozitivarea testului Coombs direct, fără semnificație clinică, dar care face dificilă interpretarea testelor de compatibilitate transfuzională. O mică proporție dintre cei cu testul Coombs direct pozitiv (sub 5%) dezvoltă anemie hemolitică, care impune oprirea medicației. Alte reacții adverse rare sînt febra și tulburările hepatice — pozitivarea unor teste funcționale, ocazional icter — de obicei reversibile, dar care pot evolua spre necroză parenchima-toasă. Incidența rebound-ului hipertensiv la oprirea bruscă a tratamentului este mult mai mică decât pentru clonidină.

Metildopa este contraindicată la bolnavii cu stare depresivă, la cei cu ateroscleroză cerebrală avansată, la hepatici (hepatită acută, ciroză) și în prezența alergiei specifice la medicament. În timpul tratamentului este necesară supravegherea hemogramei și a probelor hepatice.

Trebuie avută în vedere posibilitatea interferării unor teste biologice: teste de compatibilitate transfuzională, acid uric în urină (metoda fosfortungsten), creatininemie (metoda picrat alcalin), SGOT (metoda colorimetrică), catecolamine în urină.

## 12.2. GANGLIOPLEGICELE

Ganglioplegicele sînt substanțe care împiedică transmisia impulsului nervos prin ganglionii vegetativi de pe tractul fibrelor simpatice și parasimpatice eferente. Ele acționează blocînd, prin competiție cu acetilcolina (mediatorul chimic), receptorii colinergici nicotinici de la nivelul neuronilor ganglionari.

*Paralizia ganglionilor simpatici* are drept consecință *anularea controlului simpatic vasomotor (tonic și reflex) și cardiostimulator*. Se produce o vasodilatație marcată, cu diminuarea întoarcerii venoase, scăderea debitului cardiac și micșorarea rezistenței vasculare sistemice totale. *Presiunea arterială scade marcat, mai ales în ortostatism. Fluxul sanguin cerebral, splanhnic și renal este diminuat.*

*Frecvența mare a reacțiilor adverse*, rezultate din paralizia neselectivă a ganglionilor vegetativi și din caracterul brutal al efectului hipotensiv, cu scăderea aportului sanguin în anumite teritorii critice (mai ales cînd acestea sînt afectate de ateroscleroză), ca și unele particularități farmacocinetice nefavorabile, limitează mult utilitatea terapeutică a ganglioplegicelor.

*Trimetafanul (trimetaphan etamsilate, arfonad)* este un derivat de tiofanum, cu proprietăți ganglioplegice intense. În plus are acțiune vasodilatatoare musculotropă slabă. Introdus intravenos provoacă hipotensiune; valorile presiunii arteriale revin către cifrele anterioare la 10—15 minute după oprirea administrării.

Este indicat pentru realizarea *hipotensiunii controlate* în timpul unor intervenții chirurgicale, pentru controlul de termen scurt al presiunii arteriale în *urgențele hipertensive* (este de ales în hipertensiunea cu anevrism disecant de aortă) și pentru tratamentul *edemului pulmonar acut*, la bolnavii cu hipertensiune pulmonară și sistemică. Se introduce în perfuzie intravenoasă (soluție 1‰ în glucoză izotonă), 0,3—6 mg/minut, sub monitorizare strictă a circulației și cu asigurarea unei oxigenări adecvate.

Trimetafanul este contraindicat în toate situațiile în care hipotensiunea poate fi dăunătoare: anemie, hipovolemie, șoc, insuficiență respiratorie. Trebuie folosit cu multă prudență în prezența aterosclerozei, a insuficienței renale, a bolilor cardiace și hepatice, a bolilor degenerative ale sistemului nervos central, a bolii Addison, a diabetului, sub tratament steroïdic, la bătrîni, copii și persoanele debilitate, la alergici (are proprietăți histaminoeliberatoare). Este necesară grijă atunci cînd se asociază cu alte antihipertensive sau cînd se administrează în cursul anesteziei, mai ales al rahianesteziei.

## 12.3. BLOCANTELE TERMINAȚIILOR SIMPATICE

Antihipertensivele care aparțin acestei grupe acționează inhibitor asupra terminațiilor simpatice din periferie, interferînd disponibilitatea mediatorului chimic pentru transmisia impulsului nervos. Consecutiv sînt diminuate sau suprimate influențele simpatice vasomotorii, tonice și reflexe, presiunea arterială scăzînd.

*Guanetidina (guanethidine, ismeline)* este un compus guanidinic polar, cu acțiune hipotensivă.



Administrată pe cale orală provoacă *hipotensiune arterială marcată*. Efectul se dezvoltă după 2—4 zile de tratament și se menține 6—14 zile după oprirea acestuia. Se produce bradicardie, debitul cardiac scade, rezistența periferică este nemodificată sau ușor scăzută, fluxul sanguin poate fi ceva mai mic în teritoriul renal, hepatic, splanhnic și cerebral.

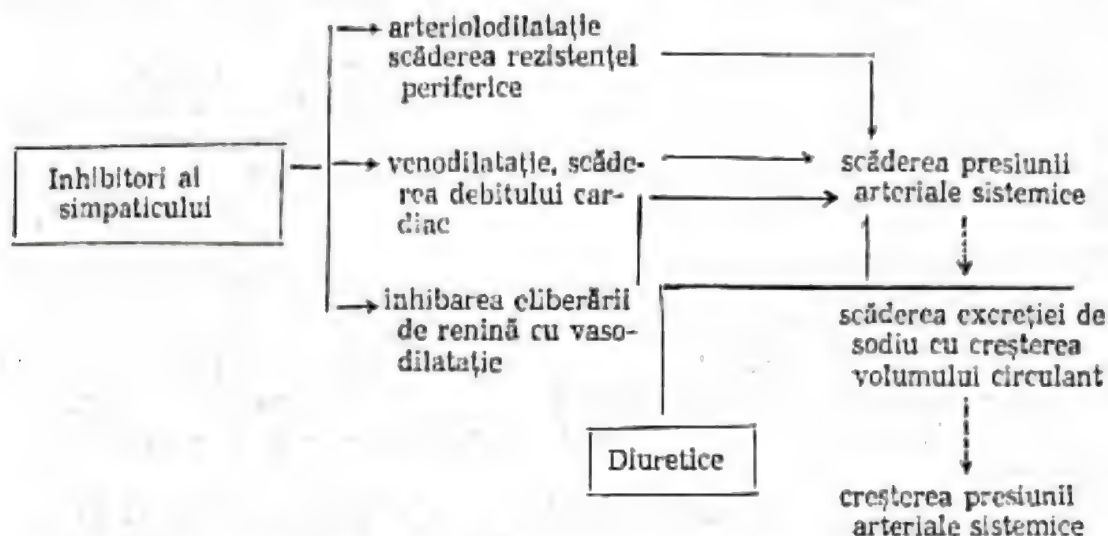


Fig. 40. — Mecanisme prin care medicamentele inhibitoare ale simpaticului provoacă scăderea presiunii arteriale; retenția hidrosalină compensatoare și corectarea ei prin diuretice.

Reflexele circulatorii sînt deprimare, hipotensiunea fiind mai intensă în ortostatism, la efort și în alte situații care solicită adaptarea prin mecanisme simpatice.

Efectul hipotensiv se datorește *blocării terminațiilor simpatice* de la nivelul vaselor și inimii. Guanetidina pătrunde în terminațiile simpatice din periferie, folosind mecanismul transportor, care — fiziologic — asigură recaptarea noradrenalinei, mediatorul chimic. La început se produce deplasarea și eliberarea noradrenalinei din terminațiile presinaptice; această acțiune se traduce printr-un puseu hipertensiv tranzitoriu, în condițiile injectării intravenoase. În continuare, guanetidina acumulată stabilizează membrana presinaptică, curentul de acțiune corespunzător influxului nervos nemaiputînd provoca depolarizarea responsabilă de eliberarea mediatorului chimic. Mecanismul transmisiei sinaptice este împiedicat prin bloc presinaptic.

Absorbția guanetidinei din tubul digestiv este incompletă și prezintă o variabilitate individuală mare — disponibilitatea pentru calea orală este cuprinsă între 3 și 30%. Nu se leagă de proteinele plasmatice. Este eliminată repede pe cale renală, în majoritate sub formă neschimbată. O mică cantitate rămîne sechestrată în terminațiile simpatice și în țesuturi, fiind responsabilă de efectul relativ prelungit și de tendința la acumulare.

Guanetidina este rezervată tratamentului cazurilor de hipertensiune severă sau rezistentă, unde se asociază diureticelor, hidralazinei sau/și altor medicamente antihipertensive. Folosința este limitată de reacțiile adverse și de dificultatea de dozare. Necesitatea de medicament, care trebuie să țină seama de valorile tensionale atît în clinostatism cît și în ortostatism, este greu de stabilit. Dozele care provoacă scăderi tensionale

minime la bolnavul culcat pot fi cauză de accidente ortostatice. Valorile presiunii arteriale prezintă uneori variații diurne mari — hipotensiune evidentă dimineața, revenire către cifrele ridicate seara. Există, de asemenea, variații mari ale dozelor eficace de la un bolnav la altul. În general se recomandă începerea tratamentului cu doze mici — 10 mg —, care se cresc cu câte 10 mg în fiecare săptămână (ținând seama de dezvoltarea relativ lentă a efectului și de tendința la acumulare). La bolnavii spitalizați se pot folosi, de la început, doze mai mari — 30 mg/zi — crescând cu 10—20 mg la fiecare 2—3 zile. Doza utilă obișnuită este de 20—30 mg/zi (într-o singură priză), dar uneori sînt necesare zilnic 100 mg sau mai mult (în 2 prize).

Scăderea marcată a presiunii arteriale, provocată de guanetidină, poate fi cauză de accidente, mai ales în *ortostatism*. Sînt vulnerabile, îndeosebi țesuturile unde vasele cuprinse de ateroscleroză nu se pot dilata, ceea ce determină o scădere excesivă a aprovizionării cu sînge și poate provoca fenomene ischemice. Așa se explică lipotimia la ortostatism, accidentele cerebrovasculare care survin uneori la bolnavii cu ateroscleroză cerebrală avansată, agravarea cardiopatiei ischemice, chiar declanșarea infarctului acut, la bolnavii cu ateroscleroză coronariană, sau scăderea periculoasă a diurezei la bolnavii cu scleroză renală. Scăderi mari ale presiunii arteriale se pot produce la efort, la schimbări bruște de temperatură sau cînd se consumă băuturi alcoolice.

Foarte supărătoare sînt *inhibarea ejaculării*, diminuarea libidoului, impotența sexuală, care afectează o parte dintre bărbații sub tratament cu guanetidină. Alte reacții adverse sînt: retenție hidrosalină, congestie nazală, mai rar diaree, bradicardie, declanșarea insuficienței cardiace, bronhospasm, stare depresivă.

Guanetidina trebuie evitată sau folosită cu multă prudență, la bolnavii cu ateroscleroză cerebrală avansată, boală coronariană, insuficiență renală, în caz de deficit de pompă cardiacă, la astmatici.

Efectul antihipertensiv al guanetidinei este *antagonizat de antidepressivele triciclice*, clorpromazină și *simpatomimeticele indirecte* (inclusiv preparate anorexigene sau decongestive ale mucoaselor). Acestea împiedică pătrunderea guanetidinei în terminațiile simpatice. Guanetidina, realizînd o denervare chimică de durată, provoacă o *creștere a sensibilității la catecolamine* și alte simpatomimetice care acționează direct asupra receptorilor adrenergici. Acest fenomen explică crizele hipertensive, care pot apărea atunci cînd se administrează simpatomimetice directe, sau cînd guanetidina este folosită în *feocromocitom* (reprezintă o *contraindicație*). Utilizarea simpatomimeticele pentru redresarea presiunii arteriale scăzute prin supradozarea guanetidinei impune prudență și doze mici.

Betanidina (*bethanidine*) și debrisoquina (*debrisoquine*) au proprietăți asemănătoare guanetidinei, dar efectul ceva mai rapid și mai de scurtă durată ușurează dozarea.

Rezerpina (*reserpine*, *hiposerpil*, *raunervil*, *serpasil*) este un alcaloid conținut în plante din genul *Rauwolfia*.

Dozele terapeutice, administrate oral, au *efect hipotensiv modest*, interesînd atît valorile sistolice cît și pe cele diastolice. Se produce o ușoară scădere a rezistenței periferice, bradicardie, diminuarea debitului cardiac. Controlul reflex al circulației este parțial inhibat. Efectul se instalează



*lent* — este maxim după circa 2 săptămâni de tratament. — și se menține 1—6 săptămâni după oprirea tratamentului. În cazul injectării intramusculare efectul este mai puternic, se instalează în 1,5—3 ore, este maxim la 3—4 ore și se menține 6—24 ore. Rezerpina *diminuează secreția de renină*. Ca și alte antihipertensive *favorizează retenția hidrosalină*.

Acțiunea se exercită asupra *terminațiilor catecolaminergice*. Alcaloidul *împiedică recaptarea noradrenalinei* (și a precursorilor metabolici) *în grăunulele de depozit*, ceea ce *diminuează disponibilul de mediator chimic*. Efectul hipotensiv se datorește probabil predominant *interferării funcției sinapselor noradrenergice din periferie*. Latenta și durata efectului sînt în funcție de timpul în care se reduc, respectiv se refac, depozitele de noradrenalină. Intensitatea slabă a efectului, ca și păstrarea în parte a reflexelor simpatice compensatorii, se explică prin faptul că dozele mici, folosite terapeutic, nu realizează decît depleția parțială a mediatorului (funcția sinaptică este evident influențată cînd depozitul scade sub 30%). Rezerpina pătrunde și în sistemul nervos central. Este posibil ca diminuarea disponibilului de noradrenalină la nivelul *hipotalamusului posterior* să contribuie la scăderea presiunii arteriale. *Diminuarea depozitelor sinaptice de dopamină și serotonină* în sistemul nervos central explică alte efecte ale rezerpinei — *sedare, depresie, tulburări extrapiramidale, hiperprolactinemie etc.*

Rezerpina se absoarbe bine din tubul digestiv. Concentrații plasmatice maxime, de 1,5—3 ng/ml, se obțin după 2 ore de la administrarea unei doze unice de 0,25 mg. Timpul de înjumătățire plasmatic (faza beta) este de circa 11 zile. Trece cu ușurință prin bariera hematoencefalică și prin placentă. Se elimină în mare parte prin scaun, în majoritate sub formă neschimbată și, în măsură mai mică, prin urină.

Rezerpina este folosită, în asociație cu un diuretic, în tratamentul hipertensiunii arteriale *ușoare sau moderate*. Se poate asocia și cu alte antihipertensive. Dozele obișnuite sînt de 0,25—0,50 mg oral odată/zi. În *injecții intramusculare* 0,5—5 mg la fiecare 4—6 ore, după nevoie, poate fi utilă în unele urgențe hipotensive.

Provoacă *frecvent reacții adverse*, dar acestea sînt obișnuit *minore* pentru dozele mici, folosite actualmente în tratamentul hipertensiv. Este obișnuit efectul *sedativ*, însoțit uneori de tulburări ale somnului. Rareori se dezvoltă *stări depresive*, care pot fi severe și durabile pentru dozele mari și la bătrîni. Tulburările extrapiramidale sînt de asemenea rare. *Congestia nazală* este frecventă și poate fi supărătoare; s-au semnalat fenomene de obstrucție respiratorie gravă la nou-născut, cînd mama a fost sub tratament rezerpinic. Alte fenomene nedorite, relativ frecvente, sînt diareea, colicele, pirozisul; ulcerul poate fi activat. S-a semnalat o incidență mai mare a cancerului de sîn la femeile care au fost tratate timp îndelungat cu rezerpină, dar fenomenul nu a fost confirmat cu certitudine.

Rezerpina este *contraindicată la bolnavii cu stare depresivă*, ulcer gastroduodenal, colită ulceroasă, insuficiență cardiacă, insuficiență renală gravă, epilepsie, ca și în timpul sarcinii și alăptării. Se recomandă *înteruperea tratamentului cu 2 săptămîni înaintea intervențiilor chirurgicale și a convulsoterapiei*. Asocierea cu digitalicele, chinidina și alte antiaritmice trebuie evitată.

## 12.4. BLOCANTELE ALFA-ADRENERGICE

Blocantele alfa-adrenergice obișnuite — *fenoxibenzamina*, *fentolamina* — sînt indicate pentru combaterea crizelor hipertensive provocate prin supradozarea accidentală a medicamentelor simpatomimetice sau în *feocromocitom*. Ele nu se folosesc în hipertensiunea esențială, din cauza tahicardiei reflexe și a celorlalte efecte nedorite secundare inhibării vasoconstricției simpatice. Datorită anumitor particularități farmacodinamice, prazosinul este un blocant alfa-adrenergic util în tratamentul hipertensiunii esențiale.

**Prazosinul** (*prazosine*, *minipress*) este un derivat de chinazolină. Dozele terapeutice provoacă o scădere moderată a presiunii arteriale, cu *reducerea rezistenței arteriale și a tonusului venos*. Frecvența și debitul cardiac suferă modificări minime — de obicei o creștere modestă. *Viteza filtrării glomerulare și fluxul sanguin renal nu sînt practic influențate*. Hipotensiunea este mai marcată în ortostatism (datorită venodilatației). Reflexele simpatice sînt parțial inhibitate. Nu se produce o creștere reactivă a secre-

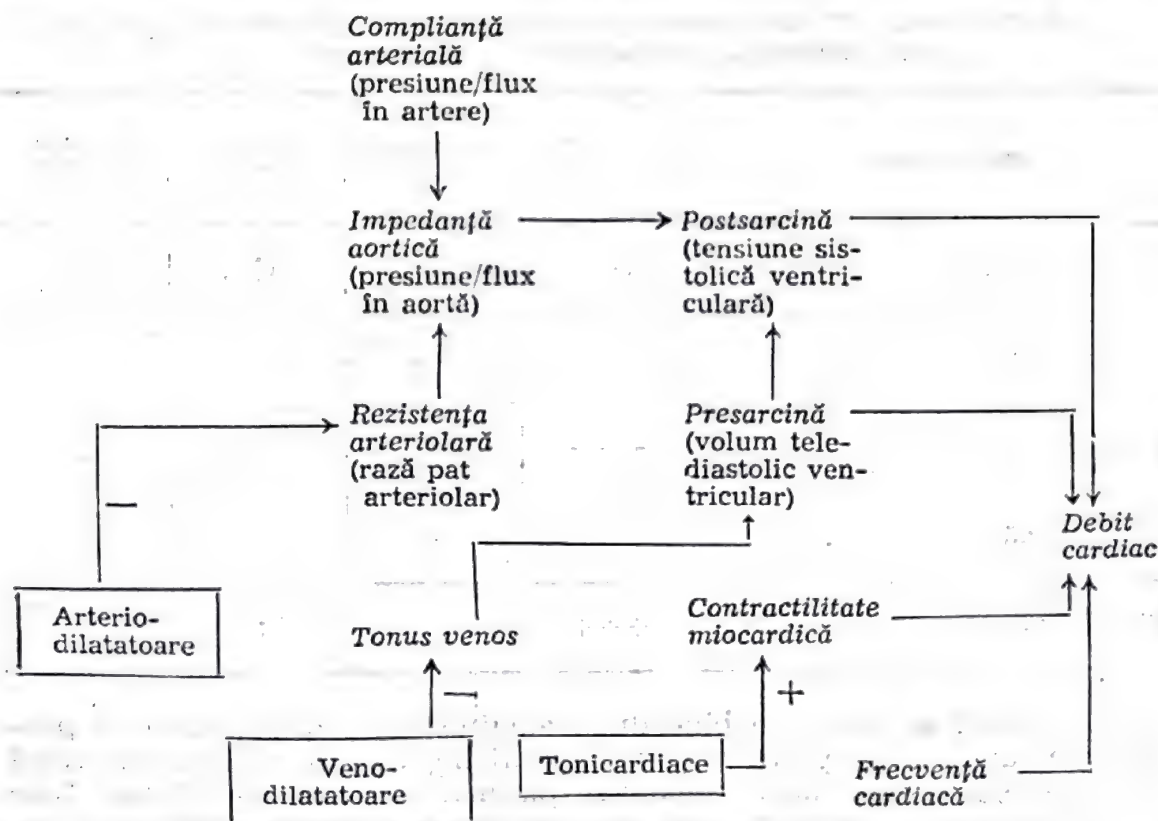


Fig. 41. — Determinanții debitului cardiac și influențarea lor prin tonicardiace și vasodilatatoare în insuficiența cardiacă.

ției de renină. După câteva zile de tratament se evidențiază o tendință de reținere a sării și apei. Efectul antihipertensiv începe după 2—3 ore de la administrarea unei doze orale și se menține 6—10 ore.

Scăderea presiunii arteriale se datorește *blocării receptorilor alfa-adrenergici postsinaptici* de la nivelul musculaturii netede vasculare sau



interferării unui mecanism intermediar între acești receptori și efectul vasoconstrictor. Prazosinul *nu afectează receptorii alfa<sub>2</sub>-adrenergici, de pe membrana presinaptică*. În acest fel noradrenalina, eliberată din terminațiile simpatice, îi poate acționa, ceea ce are drept consecință inhibarea eliberării ulterioare a mediatorului. Aceasta explică *lipsa relativă a tahicardiei și a hipersecreției de renină* (efecte beta-adrenergice). Venodilatația, care împiedică creșterea întoarcerii venoase la inimă, contribuie de asemenea la absența unei tahicardii semnificative.

Administrat *la bolnavi cu insuficiență cardiacă*, prazosinul poate contribui la corectarea deficitului de pompă și a tulburărilor hemodinamice consecutive. Efectul favorabil se datorește arteriolodilatației și venulodilatației, care determină *atit creșterea debitului cardiac* (prin scăderea impedanței și a tensiunii sistolice ventriculare), *cît și descongestionarea plămînilor* (prin micșorarea presiunii de umplere a ventriculului).

TABELUL XLIX

### CITEVA CARACTERISTICI FARMACODINAMICE ALE VASODILATATOARELOR ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ

(după TAYLOR S. H., în *Proceedings of the European Prazosin Symposium*, p. 121, *Excerpta Medica*, Amsterdam, 1979, modificat)

| Medicamentul     | Arterio-<br>lodila-<br>tație | Venulodi-<br>latație | Debit<br>cardiac | Presiune<br>venoasă<br>pulmonară |
|------------------|------------------------------|----------------------|------------------|----------------------------------|
| Nitrați organici | ±                            | +++                  | (↑)              | ↓                                |
| Nitroprusiat     |                              | ++                   |                  |                                  |
| Prazosin         | +++                          | +                    | ↑                | ↓                                |
| Fentolamină      |                              | ±                    |                  |                                  |
| Hidralazină      | +++                          | 0                    | ↑                | 0                                |

Prazosinul se absoarbe bine după administrarea orală, dar este probabil metabolizat în parte la primul pasaj hepatic, disponibilitatea fiind de 55—65%. Timpul de înjumătățire plasmatic este de 1—4,5 ore. Este epurat practic în totalitate, prin biotransformare în ficat, eliminându-se în majoritate (90%) prin bilă și scaun și numai în mică măsură prin urină.

Prazosinul este indicat în *hipertensiunea arterială esențială sau renoparenchimatoasă*. Poate fi util ca *medicație de început*, la cei care nu suportă diureticele (gutoși, diabetici) sau blocantele beta-adrenergice (bolnavi cu insuficiență cardiacă sau astm bronșic). De regulă însă *se asociază* cu un diuretic (pentru a combate retenția hidrosalină și tendința de expansiune volemică). Asociația cu alte antihipertensive — mai ales cu beta-blocante — poate fi de asemenea favorabilă.



Dozarea prazosinului trebuie făcută cu prudență, mai ales la începutul tratamentului. Se administrează, ca primă doză, 0,5 mg (bolnavul stînd, în continuare, culcat); în prima săptămînă se recomandă 0,5 mg dimineața și seara, în a 2-a săptămînă 1 mg de 2 ori/zi și în a 3-a săptămînă 1,5 mg de 3 ori/zi, crescînd în continuare treptat, în funcție de rezultat. Doza utilă obișnuită este de 5—10 mg/zi, dar în cazurile severe se poate merge pînă la 30 mg/zi. Atunci cînd medicamentul se asociază cu alte antihipertensive, dozele utile sînt corespunzător mai mici.

Prazosinul este în general bine suportat. S-au semnalat rareori cefalee, somnolență, greață, uscăciunea gurii, retenție lichidiană, depresie, incontinență urinară, poliartralgi, erupții cutanate; tulburările sexuale sînt foarte rare. Ocazional se produce hipotensiune ortostatică. *Starea clinică a anginoșilor este uneori agravată*; prazosinul poate fi folosit la bolnavii cu cardiopatie ischemică numai în asociație cu propranololul.

Efectul nedorit principal, cunoscut sub denumirea de „*fenomen al primei doze*”, constă într-un sindrom caracterizat prin amețeli, palpitații, leșin trecător, rareori sincopă, care survine în prima jumătate de oră după administrarea dozei inițiale. Tulburările se datoresc hipotensiunii posturale și sînt dependente de doză (pot fi evitate prin începerea tratamentului cu doze mici), sînt favorizate de efort și agravate de starea de deficit de sodiu (dietă strictă, diuretice).

O altă indicație în curs de investigare este *insuficiența cardiacă congestivă cronică severă*, cu presiune de umplere moderat crescută și debit cardiac scăzut. Se administrează în doze de 2—7 mg de 4 ori/zi, în completarea tratamentului tonicardiac și diuretic.

**Indoramina (indoramine)** este un compus înrudit structural cu iohimbina. Are proprietăți antihipertensive, prin blocare alfa-adrenergică. Tahicardia compensatorie este minimă, datorită acțiunii cardioinhibitoare a medicamentului. Eficacitatea terapeutică este în curs de evaluare.

## 12.5. BLOCANTELE BETA-ADRENERGICE

Injectarea intravenoasă a unui blocant beta-adrenergic, la o persoană cu presiune arterială normală, provoacă în cîteva minute o diminuare a frecvenței cardiace și a debitului cardiac și o creștere compensatorie a rezistenței periferice; presiunea arterială medie nu este practic influențată. Efectul se datorește împiedicării influențelor beta-adrenergice asupra circulației, fiind mai evident atunci cînd tonusul simpatic este ridicat. La hipertensivi, administrarea unei doze unice pe cale orală provoacă, după cîteva ore, o *scădere modestă a presiunii arteriale*, cu același profil hemodinamic. În condițiile administrării repetate, efectul antihipertensiv este maxim după circa o săptămînă de tratament. Debitul cardiac rămîne scăzut sau se normalizează, iar rezistența periferică totală, inițial crescută, scade către valoarea normală. Reacțiile circulatorii posturale — la efort, la căldură — sînt atenuate în mică măsură. Circulația coronariană, renală și cerebrală sînt puțin influențate. Nivelul reninei în sînge este redus.

Mecanismul prin care blocantele beta-adrenergice micșorează presiunea arterială la hipertensivi nu este bine cunoscut. Dintre factorii care pot contribui la efectul antihipertensiv sînt: *scăderea debitului cardiac* (dato-



rită inhibării influențelor beta-adrenergice, cardiostimulatoare), creșterea sensibilității baroreceptorilor (secundar reducerii durabile a stimulării acestora), micșorarea secreției de renină (datorită blocării receptorilor beta-adrenergici la nivelul zonei juxtaglomerulare), blocarea unor formațiuni beta-adrenergice centrale, cu diminuarea consecutivă a tonusului

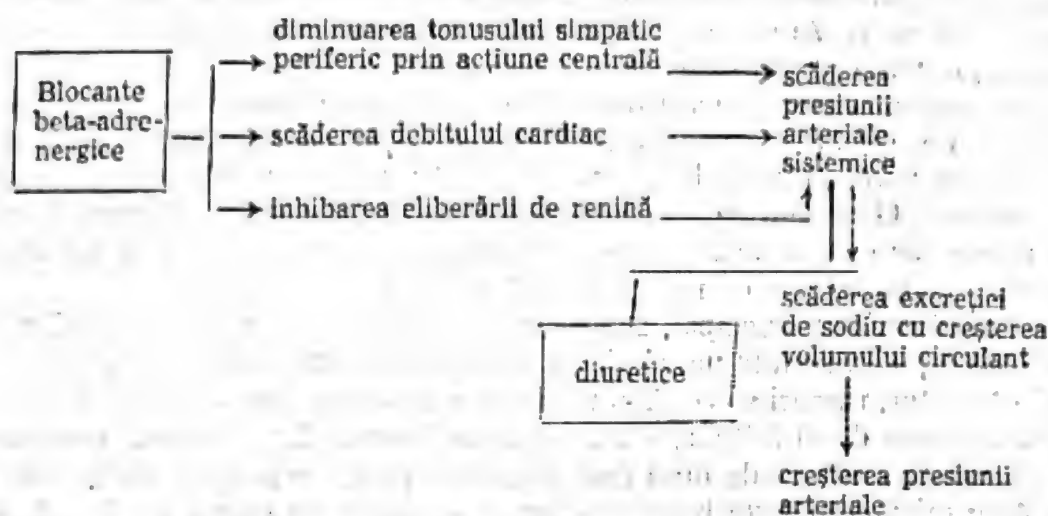


Fig. 42. — Mecanismele (probabile) prin care blocantele beta-adrenergice scad presiunea arterială; reacția compensatoare de creștere a presiunii arteriale și combaterea ei prin diuretice.

simpatic periferic, inhibarea eliberării de noradrenalină din terminațiile simpatic.

În afara efectului antihipertensiv, beta-blocantele au proprietăți anti-anginoase și antiaritmice, datorite protejării inimii de influențele beta-adrenergice stimulative.

Blocantele beta-adrenergice se absorb bine din intestin. Biodisponibilitatea în condițiile administrării orale variază la diferiți compuși. Propranololul și alprenololul, de exemplu, sînt în mare parte metabolizați la prima trecere prin ficat (după absorbție), 36% respectiv 10% din doza ingerată fiind disponibilă pentru acțiune; indololul este disponibil în proporție de peste 90%. Inactivarea la primul pasaj explică diferența între dozele active oral și parenteral și este principala cauză a variațiilor individuale mari în concentrația plasmatică pentru unele beta-blocante. Timpul de înjumătățire variază între 2 și 5 ore pentru propranolol și alprenolol și 20—24 ore pentru nadolol. În general durata efectului este mai lungă decît o justifică timpul de înjumătățire. Compușii liposolubili — alprenolol, propranolol — se metabolizează în majoritate în ficat, cei puțin liposolubili — sotalol și mai ales nadolol — se elimină în majoritate sub formă neschimbată, prin urină. Unii metaboliți își păstrează activitatea biologică, dar acesta nu are obîșnuit implicații importante.

Beta-blocantele sînt *medicamente majore în tratamentul hipertensiunii arteriale*. Răspunsuri indeosebi bune se obțin în hipertensiunea labilă sau în stadiul I (caracterizată obîșnuit prin debit cardiac mare, renină și catecolamine crescute în sînge), la hipertensivi tineri (cu debit cardiac crescut și nivel ridicat al reninei plasmatic) și în condiții de circulație hiperkinetică. Beta-blocantele sînt de asemenea avantajoase în hipertensi-

siunea însoțită de cardiopatie ischemică sau de aritmii. Se pot folosi ca primă medicație în stadiul I al hipertensiunii. De regulă, se utilizează în asociație cu alte antihipertensive. Asociația blocant beta-adrenergic-diuretic acționează sinergic, efectul de scădere al presiunii arteriale dezvoltându-se mai repede și fiind mai puternic. Asociația cu vasodilatatoare (hidralazină, dihidralazină) acționează sinergic; în plus efectele secundare vasodilatației, care implică stimularea nedorită a mecanismelor reglatoare simpatice, sînt atenuate. Au fost de asemenea descrise rezultate bune cu asociația prazosin, metildopa și guanetidină. În schimb s-a semnalat un antagonism (cu mecanism neprecizat) între blocantele beta-adrenergice și clonidină, asociație care trebuie evitată.

Blocantele beta-adrenergice pot fi utile în cadrul tratamentului medicamentos al feocromocitomului, înainte și în timpul intervenției chirurgicale, ca și în cazurile inoperabile. Se folosesc în asociație cu alfa-blocante, de obicei propranolol împreună cu fentolamină (intravenos) în urgențe, sau împreună cu fenoxibenzamină (oral), în condiții cronice.

Alte indicații principale sînt *angina pectorală* și unele *aritmii* (mai ales cele de patogenie simpato-catecolaminergică). De asemenea, beta-blocantele sînt recomandate, cu rezultate bune, în *cardiomiopatia hipertrofică* (unde crește complianța scăzută a ventriculilor), în *hipertiroidism* (ca medicație simptomatică în crizele tireotoxice, preoperator, adjuvant al tratamentului cu radioiod — atenuează tahicardia, combat aritmiile, tremorul, neliniștea), în *sindroamele anxioase* (acționează mai ales prin calmarea tulburărilor funcționale cardiocirculatorii), în *migrenă* (ca medicație de fond).

Majoritatea *reacțiilor adverse* ale medicației beta-blocante sînt derivate din *diminuarea controlului simpatic beta-adrenergic* la nivelul unor organe, cu predominanța secundară a influențelor alfa-adrenergice sau parasimpatice. Astfel poate fi favorizată dezvoltarea *insuficienței cardiace*, mai ales în situațiile în care există un deficit de pompă și controlul simpatic stimulator are o importanță critică. De asemenea se pot produce *bradicardie severă* și *tulburări ale conducerii atrioventriculare*, mergînd pînă la bloc (ca urmare a influenței vagale excesive). Uneori survin fenomene ischemice periferice, datorită predominanței alfa-adrenergice cu consecințe vasoconstrictoare: simptomele endangiopatiilor se agravează, poate fi declanșat un sindrom Raynaud. Rezistența căilor aeriene crește (datorită predominanței vagale cu consecințe bronhoconstrictoare) ceea ce duce la *agravarea astmului*. Mai rar apar simptome de hipermotilitate intestinală, diaree, colici (consecutive tot predominanței vagale). La bolnavii diabetici sub tratament insulinic sau cu antidiabetice orale survine o *tendință crescută la hipoglicemie*, care se explică prin inhibarea eliberării glucozei din glicogen (fenomen dependent de catecolamine); de asemenea, acești bolnavi sesizează mai puțin simptomele vegetative, simpato-catecolaminergice, care semnaleză hipoglicemia (anxietatea, tahicardia, sudorația etc.).

Efectele nedorite ale blocadei beta-adrenergice excesive pot fi combătute prin împiedicarea influențelor colinergice și în oarecare măsură prin stimularea beta-adrenergică medicamentoasă. Astfel, în caz de bradicardie excesivă, sau în insuficiența cardiacă, se recomandă injectarea intravenoasă a 0,5—1 mg atropină și, în continuare, administrarea de izopre-



nalină sau orciprenalină, eventual glucagon în perfuzie intravenoasă (dacă inima nu răspunde la stimularea beta-adrenergică sau dacă prezența unei aritmii nu permite folosirea de doze suficiente de izoprenalină). La bolnavii astmatici se recomandă doze mari de izoprenalină sau orciprenalină; dacă dispneea nu se liniștește se injectează intravenos lent aminofilină.

Alte efecte nedorite constau în tulburări nervos-centrale: insomnie, coșmaruri, rareori depresie, foarte rar halucinații. Au fost semnalate câteva cazuri de agranulocitoză, purpură trombocitopenică sau netrombocitopenică. Ocazional pot apărea erupții cutanate, de obicei de tip eritematos. În cazul practololului s-a descris un sindrom lupoid de natură imunologică, caracterizat prin artralgi, poliserozite, febră, uneori afectare renală, cu factori antinucleari și celule lupice prezente; de asemenea a fost semnalat așa-numitul „sindrom oculo-muco-cutanat”, constând în erupție cutanată psoriaziformă, conjunctivită, xerozis, ulcere corneene, otită medie catarală, peritonită sclerozantă, pleurezic și pericardită, leziuni pulmonare, uscăciunea gurii, secreții nazale vâscoase. Aceste complicații rare, dar severe, au determinat scoaterea din uz a practololului.

*Intreruperea bruscă a tratamentului* beta-blocant (impusă de reacții adverse sau în alte situații), la bolnavii cu cardiopatie ischemică, poate agrava angina, poate declanșa aritmii severe, poate provoca chiar infarctul de miocard. De aceea, în măsura posibilului, dozele trebuie reduse treptat, pînă la oprirea medicației.

Beta-blocantele adrenergice sînt *contraindicate* la bolnavii astmatici și trebuie folosite cu prudență în caz de bronhopneumopatii obstructive. Alte contraindicații sînt *insuficiența cardiacă necontrolată, blocul atrio-ventricular de grad mare (fără stimulator electronic), bradicardia marcată (sub 55/minut) și afecțiunile vasculospastice*. Este necesară prudență la bolnavii cu insuficiență cardiacă compensată și în blocul atrioventricular de gradul I. La bolnavii cu feocromocitom este obligatorie asocierea cu blocante alfa-adrenergice (altfel este favorizată vasoconstricția). Asocierea cu verapamilul trebuie evitată, iar asocierea cu alți antagoniști ai calciului și cu toate deprimantele inimii impune multă grijă. *Diabeticii sub tratament cu insulină sau alte antidiabetice orale trebuie supravegheați în mod deosebit, datorită riscului crescut de reacții hipoglicemice*. Este recomandabil ca medicația beta-blocantă să fie întreruptă cu 48 de ore înaintea anesteziei generale.

În afara blocării receptorilor beta-adrenergici, unele beta-blocante au *activitate stimulantă adrenergică și/sau activitate de tip chinidinic*.

Acțiunea simpatomimetică se datorește comportării ca agonist parțial. Ea este evidentă numai în condițiile unui control simpatoadrenergic redus. Există opinia, neconfirmată riguros, că blocantele beta-adrenergice, care au și acțiune simpatomimetică, sînt mai avantajoase în prezența deficitului de pompă cardiacă, cînd stimularea simpatică este indispensabilă, evitînd deprimarea excesivă a contractilității miocardice și bradicardia marcată. De asemenea, riscul bronhoconstricției, ca și riscul fenomenelor ischemice periferice, ar fi mai mic. În schimb asemenea substanțe ar fi mai puțin avantajoase la hipertiroidieni.

Acțiunea chinidinică este de regulă slabă. Ea se datorește stabilizării membranei celulelor miocardice. Este posibil să contribuie la eficacitatea

TABELUL I

CARACTERISTICILE FARMACODINAMICE ALE UNOR BLOCANTE  
BETA-ADRENERGICE; NUMERELE ROMANE DIN PARANTEZA  
ARATĂ CELE 4 CATEGORII DE BETA-BLOCANTE (ÎN FUNCȚIE DE  
PREZENȚA SAU ABSENȚA ACȚIUNILOR STIMULANTĂ  
ADRENERGICĂ ȘI CHINIDINICĂ)

| Medicamentul   | Blocare<br>beta-adrener-<br>gică — poten-<br>ță relativă<br>(proprano-<br>lol=1) | Stimularea<br>adrener-<br>gică | Acțiune<br>chinidinică | Receptori<br>adrenergici<br>interesați |
|--|--|--------------------------------|------------------------|--|
| Acebutolol (III)<br>(neptal, sectral, prent)           | 0,3  | +                              | 0                      | beta <sub>1</sub> (inimă)              |
| Alprenolol (I)<br>(aplin)                              | 0,3  | ++                             | +                      | beta                                   |
| Atenolol (IV)<br>(tenormin)                            | 1  | 0                              | 0                      | beta <sub>1</sub> (inimă)              |
| Labetolol (IV)<br>(trandate)                           | 0,3  | 0                              | 0                      | beta și alfa<br>(3/1)                  |
| Metoprolol (II)<br>(beloc, lopresor)                   | 1  | 0                              | ±                      | beta <sub>1</sub> (inimă)              |
| Nadolol (II)<br>(corgard, solgol)                      | 1  | 0                              | ±                      | beta                                   |
| Oxprenolol (III)<br>(trasicor)                         | 0,75   | ++                             | 0                      | beta, slab alfa                        |
| Pindolol (I)<br>(visken)                               | 6  | +++                            | +                      | beta                                   |
| Propranolol (II)<br>(avlocardil, dociton,<br>inaleral) | 1  | 0                              | ++                     | beta                                   |
| Sotalol (IV)<br>(sotacor, sotalex)                     | 0,3  | 0                              | 0                      | beta                                   |
| Timolol (IV)<br>(betime, temserin,<br>timacor)         | 7  | 0                              | 0                      | beta                                   |
| Toliprolol (I)<br>(doberol, sinorytmal)                | 0,6  | +                              | +                      | beta                                   |
| Tolamolol (IV)   | 0,8  | 0                              | 0                      | beta <sub>1</sub> (inimă)              |



unor beta-blocante în aritmiile digitalice și în aritmiile toxice (prin clorură de calciu, clorură de bariu sau aconitină).

Deși semnificația clinică a acțiunilor simpatomimetică și chinidinică este minoră, acestea au servit la clasificarea diferitelor medicamente blocante beta-adrenergice în următoarele 4 grupe:

- grupa I cuprinde beta-blocante care au, în același timp, acțiune simpatomimetică și acțiune chinidinică (alprenolol, pindolol, toliprolol);
- grupa II cuprinde beta-blocante care au acțiune chinidinică, dar nu au acțiune simpatomimetică (metoprolol, nadolol, propranolol);
- grupa III cuprinde beta-blocante care au acțiune simpatomimetică, dar nu au acțiune chinidinică (acebutolol, oxprenolol);
- grupa IV cuprinde beta-blocante pure, lipsite de acțiuni simpatomimetică și chinidinică (atenolol, labetalol, sotalol, timolol, tolamolol).

Majoritatea blocantelor beta-adrenergice interesează neselectiv cele 2 categorii de receptori beta-adrenergici:  $\beta_1$  de la nivelul inimii și  $\beta_2$  de la nivelul vaselor și bronhiilor. Cîteva blochează cu oarecare selectivitate receptorii  $\beta_1$ , dozele terapeutice avînd predominant efecte asupra inimii. Aceste blocante  $\beta_1$ -selective, cum sînt acebutololul, atenololul și metoprololul, pot fi folosite cu riscuri mai mici în prezența astmului bronșic sau a bolilor vasculospastice; de asemenea sînt de preferat în feocromocitom.

Propranololul (propranolol, avlocardyl, dociton, inderal) este un beta-blocant neselectiv, care are și acțiune chinidinică slabă.

Se absoarbe bine după administrarea orală, dar biodisponibilitatea este mică — circa 36% — din cauza inactivării în proporție mare la prima trecere prin ficat. Timpul de înjumătățire plasmatic este de 3—5 ore, dar efectul este mai durabil. Concentrația plasmatică activă este de 20—100

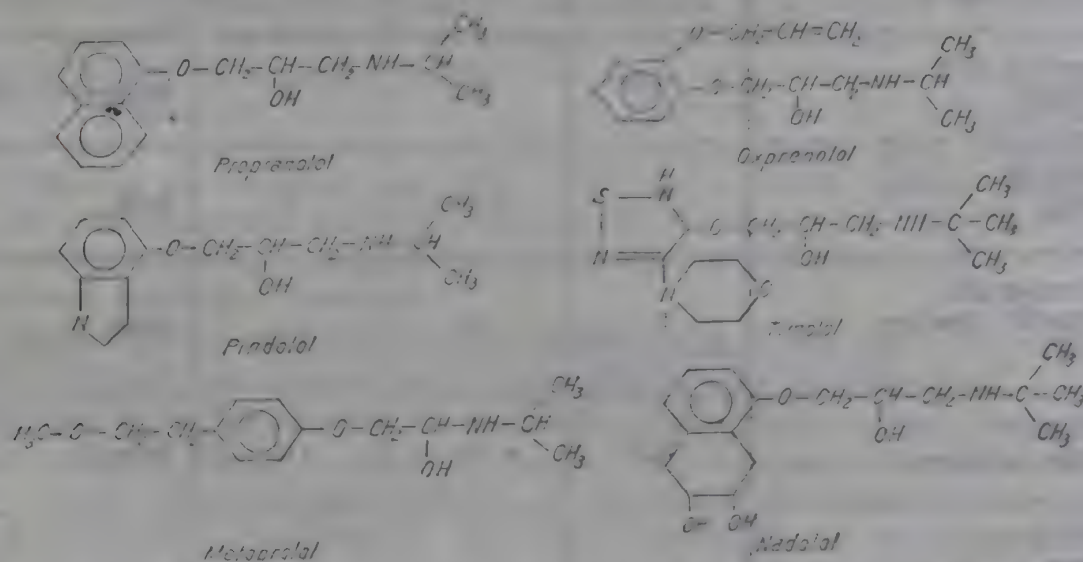


Fig. 43. — Structura chimică a unor blocante beta-adrenergice.

ng/ml. În cazul administrării orale există variații individuale mari ale concentrațiilor plasmatică, legate de gradul diferit al metabolizării în ficat, mai ales la primul pasaj. După administrarea repetată metabolizarea hepatică scade, consecutiv micșorării fluxului sanguin în ficat sub influența beta-blocadei.

Propranololul este larg folosit în tratamentul hipertensiunii arteriale. Se administrează oral, începând cu 80 mg/zi și crescând treptat până la obținerea efectului dorit (uneori sint necesare 320—400 mg/zi). Obișnuit este suficientă o doză/zi, dar în cazurile severe, cînd se folosesc doze mari, acestea se administrează în 2 sau 3 prize.

**TABELUL I**  
**CARACTERISTICILE FARMACOCINETICE ALE UNOR BLOCANTE**  
**BETA-ADRENERGICE**

| Medicamentul | Absorbție (%) din doză) | Disponibilitate (%) din doză) | Concentrație plasmatică (mcg/ml) | Legare proteinelor plasmaticice (%) | Volum distribuției (l/kg) | Timp înjumătățirii (ore) | Eliminare urinară    |                                     | Metaboliți activi |
|--------------|-------------------------|-------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|---------------------------|--------------------------|----------------------|-------------------------------------|-------------------|
|              |                         |                               |                                  |                                     |                           |                          | totală (%) din doză) | sub formă neschimbată (%) din doză) |                   |
| Acebutolol   | 10                      | ~50                           | 0,2 — 2                          |                                     | 3                         | 3—4                      | 35                   |                                     | da                |
| Alprenolol   | >90                     | ~10                           | 0,05—0,1                         | 85                                  | 3,3                       | 2—3                      | >90                  | <1                                  | da                |
| Atenolol     |                         | ≥40                           | 0,2 — 0,5                        |                                     | 0,7                       | 6—9                      | ~40                  | ~40                                 |                   |
| Labetolol    | >90                     | 40                            |                                  | 50                                  |                           | 2—5                      | ~60                  | 5                                   |                   |
| Nadolol      | 30                      |                               |                                  | 30                                  |                           | 20—24                    | >90                  | >90                                 |                   |
| Metoprolol   | >95                     | ~50                           | 0,05—0,1                         | 12                                  | 5,6                       | 3—4                      | >95                  | ~3                                  | nu                |
| Oxprenolol   | 70—75                   | 24—60                         | 0,08—0,1                         |                                     | 1,2                       | 1—2                      | 70—95                | ~5                                  | da                |
| Pindolol     | >90                     | >90                           | 0,05—0,15                        |                                     | 2                         | 3—4                      | >90                  | ~40                                 | nu                |
| Propranolol  | >90                     | 36                            | 0,02—0,1                         | 93                                  | 3,9                       | 3—5                      | >90                  | <1                                  | da                |
| Sotalol      |                         | ≥60                           | 0,5 — 4                          | <5                                  |                           | 5—13                     |                      | ~60                                 |                   |
| Timolol      | >90                     |                               | 0,075—0,1                        |                                     |                           | 4—5                      | ~65                  | ~20                                 |                   |
| Toliprolol   |                         | ~30                           |                                  |                                     |                           |                          |                      |                                     |                   |

Oxprenololul (oxprenolol, trasicor) este un blocant beta-adrenergic neselectiv, care are acțiune stimulantă adrenergică. Disponibilitatea după administrarea orală este de 24—60%. Timpul de înjumătățire este de 1—2 ore. Doza obișnuită în tratamentul hipertensiunii este de 80 mg de 2 ori/zi (la nevoie se poate crește până la 480 mg/zi). Există și preparate retard, care se administrează într-o singură priză zilnică.



**Pindololul** (*pindolol, visken*) este un *beta-blocant neselectiv*, care are și acțiuni simpatomimetice și chinidinică slabe. Disponibilitatea după administrarea orală este de 90%, iar timpul de înjumătățire de 3—4 ore. Doza utilă obișnuită este de 15 mg/zi, în 1—3 prize (se poate crește, la nevoie, la 30 mg/zi).

**Timololul** (*timolol, timacor*) este un *beta-blocant neselectiv*, care practic nu are efecte simpatomimetice și chinidinice. Timpul de înjumătățire este de 4—5 ore. Se administrează oral, începând cu 10 mg/zi și crescând până la cel mult 60 mg (dozele mici în 1—2 prize, dozele mari în 3 prize/zi).

**Metoprololul** (*metoprolol, lopresor*) este un *beta-blocant cardioselectiv*; are acțiune chinidinică slabă și nu are practic acțiune simpatomimetice. Biodisponibilitatea dozelor orale este de circa 50%, iar timpul de înjumătățire 3—4 ore. Se administrează oral, inițial 50 mg de 2 ori/zi, crescând până la cel mult 450 mg/zi.

**Nadololul** (*nadolol, corgard, solgol*) este un *beta-blocant neselectiv*, cu acțiune chinidinică slabă, lipsit de proprietăți simpatomimetice. Este caracterizat printr-un timp de înjumătățire lung, de 20—24 ore; se elimină renal, în majoritate sub formă neschimbată. Doza utilă obișnuită este de 80—320 mg odată/zi (se începe cu 40 mg și se crește progresiv, după nevoie). În insuficiența renală intervalul între doze se mărește la 30—60 ore (în funcție de clearance-ul creatininei).

**Labetalolul** (*labetalol, trandate*) este un *blocant beta-adrenergic* fără acțiuni simpatomimetice și chinidinică. Se caracterizează prin faptul că, în același timp, *blochează și receptorii alfa-adrenergici*; raportul între potența beta- și alfa-blocadei este de 3/1. Are o biodisponibilitate de 40% (din doza administrată oral) și un timp de înjumătățire de 2—5 ore. Se administrează oral, 200 mg dimineața și seara.

## 12.6. VASODILATATOARE DIRECTE

Presiunea arterială poate fi micșorată prin medicamente care acționează direct asupra musculaturii netede a vaselor, relaxând-o. Aceste substanțe pot fi utile și în cazuri selecționate de insuficiență cardiacă, ușurând munca inimii prin scăderea rezistenței periferice și prin micșorarea presiunii venoase.

**Hidralazinele** reprezintă o grupă de vasodilatatoare directe cu structură hidrazinoftalazinică care cuprinde, în principal, 2 medicamente cu proprietăți similare: *hidralazina* (*hydralazine, apresoline*) și *dihidralazina* (*dihydralazine, hipopresol, nepresol*).

Hidralazinele provoacă scăderea presiunii arteriale, mai ales a celei diastolice. Efectul apare la 1—2 ore de la administrarea orală și durează 6—8 ore; în cazul injectării intravenoase sau intramusculare efectul începe după 10—20 minute, este maxim la 20—60 minute și se menține 3—8 ore. Hipotensiunea corespunde scăderii rezistenței vasculare periferice și se datorește predominant vasodilatației arteriolare. Venele sînt puțin influențate, de aceea caracterul postural al hipotensiunii este slab.

Scăderea presiunii arteriale declanșează o reacție simpatică, cu tahicardie, creșterea contractilității miocardice, mărirea debitului cardiac, hipersecreție de renină. De asemenea se produce o creștere compensa-

torie a volumului circulant. Aceste efecte secundare determină scăderea eficacității hidralazinelor și sînt cauză de reacții adverse.

Fluxul sanguin în teritoriile splanhnic, renal, coronarian și cerebral este crescut (dacă scăderea tensională nu este prea marcată). Mărirea circulației renale este obișnuit avantajoasă în insuficiența renală; la bol-

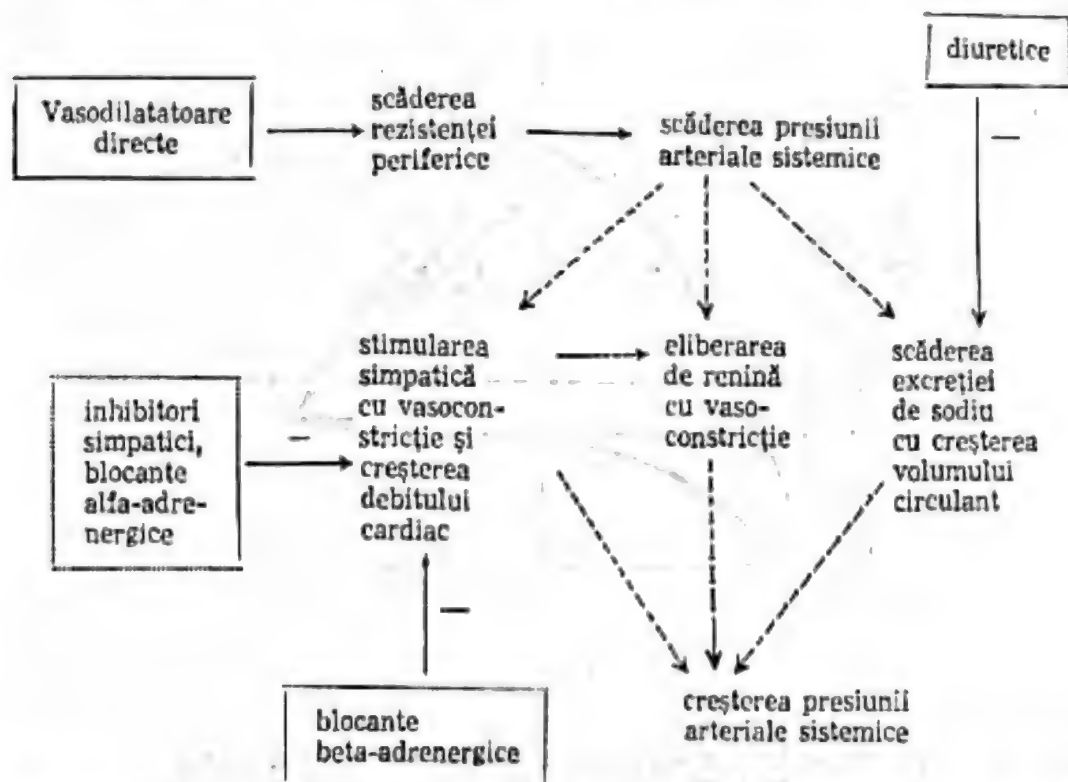


Fig. 44. — Mecanismul prin care medicamentele vasodilatatoare directe provoacă scăderea presiunii arteriale; reacțiile compensatorii și combaterea lor prin diuretice, blocante beta-adrenergice, blocante alfa-adrenergice și inhibitori simpatici.

navii cu forme severe de glomerulonefrită sau alte boli renale difuze, care provoacă hipertensiune arterială, funcția renală nu poate fi însă îmbunătățită. Mărirea circulației coronariene determină o aprovizionare mai bună cu oxigen a miocardului, dar acest efect favorabil este depășit de sporirea consumului de oxigen, consecutivă stimulării reflexe a activității inimii; de aceea hidralazinele pot fi dăunătoare la bolnavii cu angină pectorală. Creșterea fluxului sanguin la nivelul creierului poate agrava edemul cerebral în caz de encefalopatie hipertensivă.

Vasodilatația arteriolară sistemică are consecințe favorabile în unele cazuri de insuficiență cardiacă. Se produce scăderea impedanței la eiecție, este micșorată tensiunea excesivă a peretelui ventricular (postsarcina), golirea ventriculului se face mai ușor, debitul cardiac crește.

Hidralazinele au o disponibilitate relativ mică (30—50%) după administrarea orală, datorită metabolizării la primul pasaj hepatic. Concentrația plasmatică eficace este în jurul a 1 mcg/ml. Timpul de înjumătățire este de circa 3 ore. Epurarea se face predominant prin N-acetilare la nivelul ficatului. Activitatea enzimei acetilante prezintă variații individuale: există persoane care acetilează rapid și persoane care acetilează lent



hidralazinele. La acetilatorii lenți disponibilitatea după administrarea orală este mai mare și concentrațiile plasmatice mai ridicate.

Hidralazinele se folosesc în formele moderate și severe de hipertensiune arterială. Se asociază de regulă cu un diuretic și cu un medicament care să împiedice stimularea simpatică reflexă — propranolol sau alt blocant beta-adrenergic, rezerpină, metildopa, clonidină. Se administrează

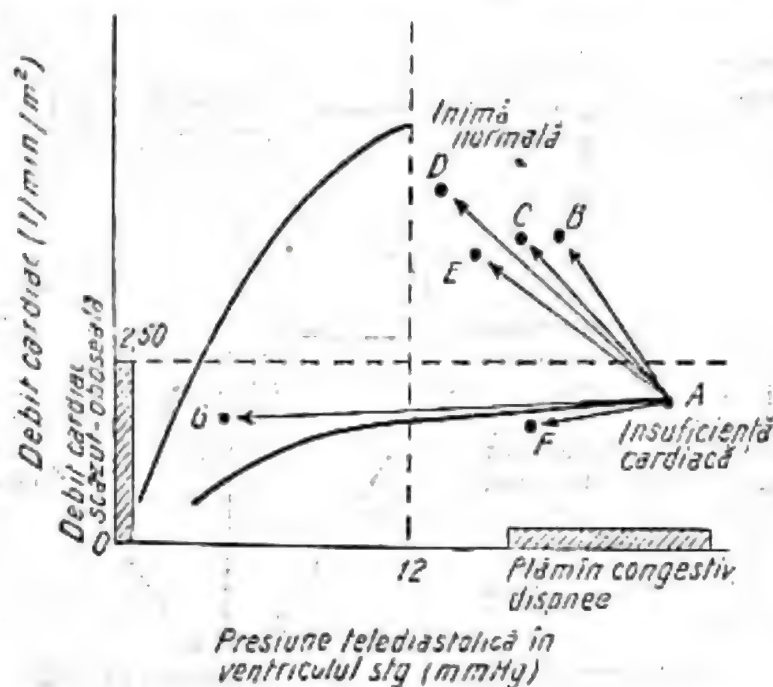


Fig. 45. — Relația între debitul cardiac și presiunea ventriculară stângă telediastolică (curba Frank-Starling), în condițiile inimii normale (curba de sus) și ale insuficienței cardiace (curba de jos). Influențarea comportării inimii insuficiente prin diferite mijloace medicamentoase:

punctul A — punct de referință în condițiile insuficienței cardiace; B — sub tratament digitalic sau cu hidralazină; C — fentolamină; D — nitroprusiat + dopamină; E — nitroprusiat în doză mică, sau în nitroprusiat în doză mare + dextran, sau prazosin, sau hidralazină + nitrați; F — diuretice, nitrați organici; G — nitroprusiat în doză mare. Linia întreruptă orizontală indică limita inferioară a debitului cardiac normal; linia întreruptă verticală indică limita superioară a presiunii ventriculare telediastolice normale (după Mason D. T. și colab., în „Recent advances in hypertension and congestive heart failure” — Prazosin (sub red. Per Lund-Johansen, Mason D. T.), Excerpta Medica, Amsterdam, 1979, p. 59—71, fig. 4 (modificată).

oral, începînd cu 10 mg de 2 ori/zi și crescînd progresiv pînă la cel mult 200 mg/zi (în 2 prize, la mese).

Pot fi utile (dar nu ca medicație de primă alegere) în unele urgențe hipertensive, unde se injectează intramuscular sau intravenos cite 10—50 mg, repetat la 4—6 ore (după nevoie).

Hidralazinele sînt utile și în cazuri selecționate de insuficiență cardiacă severă cu debit cardiac mult scăzut. Se administrează oral, 25—50 mg de 3—4 ori/zi, în completarea tratamentului tonicardiac și diuretic.

Reacțiile adverse sînt relativ frecvente. Se produc deseori cefalee migrenoasă, amețeli, tahicardie cu palpitații, anorexie, greață, sudorație, mai rar congestie nazală, lăcrimare, conjunctivită, parestezii, tremor, crampe musculare, edem. Au fost semnalate ocazional polinevrite (apar

la tratament prelungit și pot fi combătute cu piridoxină), febră, erupții cutanate, anemie, leucopenie, trombocitopenie. Dozele mari (peste 200 mg), administrate îndelungat, provoacă la aproximativ 10% din bolnavi, mai ales la acetilatorii lenti, un sindrom asemănător poliartritei reumatoide, care poate evolua spre un *sindrom lupoid*. Asocierea cu un diuretic și cu un beta-blocant permite folosirea de doze mai mici și face ca hidralazinele să fie bine suportate de majoritatea bolnavilor. Cardiopatia ischemică, în special în forme avansate, reprezintă o contraindicație.

**Diazoxidul** (*diazoxide, hyperstat*) este o substanță înrudită cu diureticele tiazidice. Injectat intravenos, în doză terapeutică, la bolnavi cu valori tensionale mari, provoacă în câteva minute scăderea presiunii arteriale sistolice și diastolice către valorile normale. Efectul se menține 4—24 de ore. În primele 30 de minute hipotensiunea are caracter ortostatic. Efectul se datorește *dilatației arterelor mici și arteriolelor*; *venodilatația* este modestă. Scăderea presiunii arteriale declanșează tahicardie reflexă și creșterea debitului cardiac; de asemenea se produce o secreție reactivă de renină și retenție hidrosalină, cu creșterea volumului circulant. Fluxul sanguin în creier, coronare și rinichi este de obicei menținut. Dacă presiunea arterială scade mult pot apărea fenomene de ischemie cerebrală și miocardică.

În afara efectului antihipertensiv, diazoxidul are *proprietăți hiperglicemiante* (inhibă secreția pancreatică de insulină) și favorizează creșterea uricemiei.

Introdus intravenos se leagă în proporție mare — 90% — de proteinele plasmatice. Timpul de înjumătățire este de circa 30 de ore (mai mult decât durată efectului). Concentrația plasmatică este crescută la bolnavii cu insuficiență renală și uremie.

Medicamentul este util în situațiile care impun o *corectare rapidă a hipertensiunii arteriale*: crize hipertensive, hipertensiune arterială de mare gravitate. Este considerat de primă alegere în hipertensiunea cu insuficiență renală și în eclampsie. Poate fi folosit, în locul nitroprusiatului, în hipertensiunea malignă, hipertensiunea cu insuficiență cardiacă și encefalopatia hipertensivă. Se injectează intravenos, repede, 1—3 mg/kg (fără a depăși 150 mg odată), repetind la intervale de 5—15 minute, după nevoie, până la obținerea scăderii tensionale dorite. Se poate administra, în continuare, la intervale de 4—24 ore, după caz, timp de cel mult 4—5

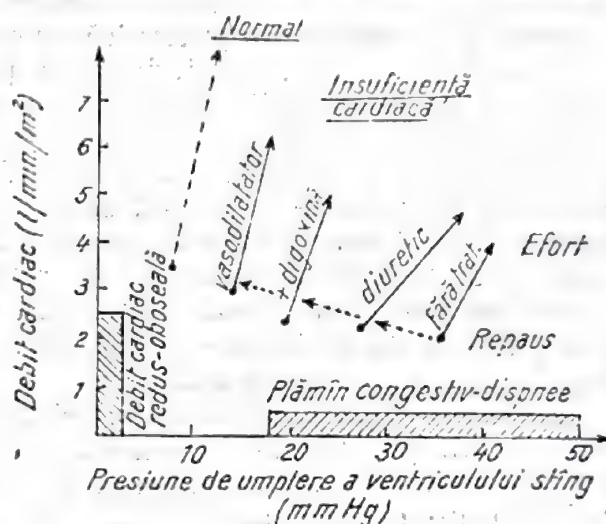


Fig. 46. — Efectele tratamentului cronic aditiv asupra pompei cardiace la bolnavi cu insuficiență cardiacă; s-au asociat, succesiv, furosemid, digoxină și hidralazină [după Taylor S. H., în Proceedings of the european prazosin simposium (sub red. Rawlins M. D., Geyer G., Alefeld W.), Excerpta Medica, Amsterdam, 1979, p. 101—131, fig. 38].



zile. Se recomandă asocierea cu un diuretic (furosemid intravenos). Tratamentul antihipertensiv obișnuit, pe cale orală, se reintroduce progresiv, înlocuind injectarea intravenoasă de diazoxid.

Ca efecte nedorite s-au semnalat cefalee, greață, vomă. Supradozarea poate fi cauză de hipotensiune excesivă și ischemie miocardică. Tratamentul prelungit provoacă creșterea glicemiei și retenție hidrosalină. Soluția injectabilă fiind intens alcalină (diazoxid sodic), introducerea paravenos produce iritație puternică cu dureri.

Diazoxidul este contraindicat în prezența hemoragiei cerebrale, sîngerărilor postoperatorii, infarctului acut de miocard, edemului pulmonar, anevrismului disecant de aortă (deoarece provoacă tahicardie și crește debitul-bătăie al inimii). Nu trebuie folosit în hipertensiunea de origine mecanică (coarctăție de aortă, fistule arteriovenoase) și în cea prin feocromocitom. Ateroscleroza avansată și diabetul neechilibrat reprezintă alte contraindicații. Trebuie evitat în primele luni de sarcină (cu excepția situațiilor care pun viața în pericol). Este necesară prudență la coronarieni, în caz de accidente cerebrovasculare în antecedente, la bolnavii cu insuficiență renală și la diabetici.

Asociația diazoxid-diuretic tiazidic crește riscul hiperglicemiei. Folosirea în timpul tratamentului cu anticoagulante orale impune controlul dozării acestora și supravegherea activității protrombinice, deoarece diazoxidul poate deplasa anticoagulantele de pe proteinele plasmatică, crescîndu-le concentrația plasmatică.

**Minoxidilul** (*minoxidil*, *loniten*), un derivat piperidinopirimidinic, este un antihipertensiv oral foarte eficient. Efectul terapeutic se menține 10—12 ore. Provoacă vasodilatație arteriolară directă. Nu scade filtrarea glomerulară. Ca și alte hipotensive vasodilatatoare musculotrope declanșează reacții simpatice cu tahicardie. De asemenea favorizează retenția hidrosalină.

Se absoarbe bine din intestin și este, în majoritate, metabolizat în ficat. Timpul de înjumătățire plasmatică este ceva mai mare de 4 ore. Este posibil ca unii metaboliți să fie activi, ceea ce poate explica durata relativ lungă a efectului.

Este indicat în cazurile de hipertensiune arterială gravă, rezistentă la alte medicamente, fiind avantajos mai ales la pacienții cu boală renală terminală. Se administrează oral, începînd cu 5 mg odată/zi și crescînd, după nevoie, pînă la 40 mg/zi (în 1—2 prize). Se asociază obligator cu un beta-blocant și cu doze mari de furosemid.

**Reacțiile adverse** sînt frecvente și pot fi uneori severe. Tahicardia simpatică, supărătoare, poate fi combătută eficient prin propranolol. Cardiopatia ischemică reprezintă o contraindicație. Retenția hidrosalină este uneori marcată, cu edeme generalizate, chiar edem cerebral. Au fost semnalate revărsate pericardice, mai ales la bolnavii cu insuficiență cardiacă sau cu uremie. Hirsutismul, deși reversibil, este un efect neplăcut la femei.

**Nitroprusiatul de sodiu** (*nitrofericianura de sodiu*), introdus în perfuzie intravenoasă, în doză terapeutică, provoacă scăderea presiunii arteriale. Efectul apare în mai puțin de 1 minut, este maxim după 1—2 minute și se menține 2—10 minute de la oprirea perfuziei. Medicamentul provoacă vasodilatație directă, interesînd atît arterele cît și venele. Dila-

TABELUL II

**MEDICAMENTE FOLOSITE ÎN URGENTELE HIPERTENSIVE  
(ÎN ASOCIAȚIE CU FUROSEMID INTRAVENOS)**

| Medica-<br>mentul | Efectul      |              |             | Indicații  |   | Contra-<br>indicații   | Doze și<br>mod de<br>adminis-<br>trare  |
|-------------------|--------------|--------------|-------------|--|---|--|---|
|                   | debut        | ma-<br>xim   | du-<br>rată | primă<br>alegere   | a 2-a<br>alegere  |  |   |
| Diazoxid          | 1—2<br>min   | 2—5<br>min   | 4—12<br>ore | HT cu in-<br>suficien-<br>ță renală,<br>eclam-<br>psie   | HT malignă, HT cu<br>insuficien-<br>ță cardia-<br>că, ence-<br>falopatie<br>hiperten-<br>sivă   | hemora-<br>gie cere-<br>brală, sin-<br>gerări<br>postope-<br>ratorii,<br>insuficien-<br>ță corona-<br>riană acu-<br>tă, ane-<br>vrism di-<br>secant de<br>aortă,<br>feocromo-<br>citom | inj. i.v. ra-<br>pidă, 150<br>mg, repe-<br>tat după<br>cel puțin<br>5—15 min<br>(la nevoie)   |
| Nitroprusi-<br>at | 0,5—1<br>min | 1—2<br>min   | 2—10<br>min | encefalo-<br>patie hi-<br>pertensi-<br>vă,<br>HT cu he-<br>moragie<br>cerebra-<br>lă,<br>HT cu in-<br>suficien-<br>ță car-<br>diacă,<br>HT cu in-<br>suficien-<br>ță corona-<br>riană acu-<br>tă,<br>HT ma-<br>lignă | HT cu insu-<br>ficiență re-<br>nală,<br>eclam-<br>psie, HT<br>cu ane-<br>vrism di-<br>secant de<br>aortă,<br>feocromo-<br>citom       |  | perfuzie<br>i.v. 50—<br>400 mcg/<br>min (100<br>mg în<br>1 000 ml<br>glucoză<br>5%), fără<br>a depăși<br>10 mcg/kg<br>și min;<br>cel mult<br>2—3 zile |
| Hidrala-<br>zină  | 10—20<br>min | 20—60<br>min | 3—8<br>ore  |  | HT cu in-<br>suficiență<br>renală,<br>eclampsie,<br>HT cu he-<br>moragie<br>cerebrală,<br>HT malignă (for-<br>me rela-<br>tiv ușoare) | HT cu in-<br>suficiență<br>cardiacă,<br>HT cu in-<br>suficiență<br>corona-<br>riană acu-<br>tă,<br>anevrism<br>disecant<br>de aortă,<br>feocromo-<br>citom                             | inj. i.m.<br>sau i.v.<br>10—50 mg.<br>repetat<br>la 4—6<br>ore (după<br>nevoie)   |



|            |              |              |             |   |   |   |   |
|------------|--------------|--------------|-------------|---|---|---|---|
| Clonidină  | 5—10<br>min  | 20—30<br>min | 4—6<br>ore  |   | HT cu in-<br>suficiență<br>coronaria-<br>nă acută   | HT cu he-<br>moragie<br>cerebrală,<br>encefalo-<br>patie hi-<br>pertensi-<br>vă,<br>feocromo-<br>citom      | inj. i.v.<br>lent (5<br>min) 150—<br>300 mcg<br>în 10 ml<br>sol. sali-<br>nă izoto-<br>nă, repe-<br>tat la<br>4—6 ore<br>(după ne-<br>voie)                       |
| Metildopa  | 2—4<br>ore   | 3—5<br>ore   | 6—12<br>ore |   | HT cu in-<br>suficiență<br>corona-<br>riană<br>acută<br>(dezavan-<br>taj efec-<br>tul rela-<br>tiv lent)<br>HT cu<br>anevrism<br>disecant<br>de aortă | HT cu he-<br>moragie<br>cerebra-<br>lă,<br>encefalo-<br>patie hi-<br>pertensi-<br>vă,<br>feocromo-<br>citom | perfuzie<br>i.v. 250—<br>1 000 mg<br>în 100 ml<br>glucoză<br>5%, intro-<br>dusă în<br>o oră; re-<br>petat la<br>6—8 ore<br>fără a<br>depăși un<br>total de<br>3 g |
| Reserpină  | 1,5—3<br>ore | 3—4<br>ore   | 6—24<br>ore |   | HT cu in-<br>suficiență<br>coronaria-<br>nă acută,<br>HT cu ane-<br>vrism di-<br>secant de<br>aortă<br>(dezavan-<br>taj efectul<br>relativ<br>lent)   | HT cu he-<br>moragie<br>cerebrală,<br>encefalo-<br>patie hi-<br>pertensi-<br>vă, feocro-<br>mocitom         | inj. i.m.<br>0,5—5 mg<br>la 4—6<br>ore (după<br>nevoie)   |
| Trimetafan | 1—2<br>min   | 2—5<br>min   | 10<br>min   | HT cu<br>anevrism<br>disecant<br>de aortă |   | HT cu in-<br>suficiență<br>renală,<br>eclampsie,<br>feocromo-<br>citom                                      | perfuzie<br>i.v. 3—4<br>mg/min<br>(500 mg<br>în 500 ml<br>glucoză<br>5%)  |

tarea vaselor de capacitanță duce la scăderea debitului cardiac, mai ales în ortostatism, când hipotensiunea este mai marcată. La bolnavii cu insuficiență cardiacă scăderea presarcinii și postsarcinii ameliorează condiția hemodinamică, descongestionând plămînii, ușurînd munca inimii și permițînd creșterea debitului cardiac. Sub perfuzia cu nitroprusiat fluxul

sanguin renal și filtrarea glomerulară se mențin la valorile fiziologice. Secreția de renină crește reactiv.

Nitroprusiatul este repede metabolizat în sine cu formare de cianogen și cianură, care sînt transformate în ficat în tiocianat. Timpul de înjumătățire al nitroprusiatului este de cîteva minute, iar cel al tiocianatului (care se elimină renal) este de circa 4 zile.

Nitroprusiatul se folosește în *urgențele hipertensive*, fiind medicamentul de primă alegere în hipertensiunea cu hemoragie cerebrală, insuficiență coronariană acută sau insuficiență cardiacă, în encefalopatia hipertensivă și în hipertensiunea malignă. Poate fi util și în eclampsie, în hipertensiunea cu insuficiență renală și în hipertensiunea cu anevrism disecant de aortă (în asociație cu propranololul). De asemenea este avantajos pentru prevenirea crizelor de hipertensiune provocate de excizia feocromocitomului. Se introduce în perfuzie intravenoasă, sub formă de soluție conținînd 50—100 mg nitroprusiat de sodiu la 1 l glucoză 5%, cu viteză de 50—400 mcg/minut, fără a depăși 10 mcg/kg și minut. La bătrîni și la bolnavii cu insuficiență renală se recomandă doze mai mici. Soluția de nitroprusiat se prepară extemporaneu și nu trebuie păstrată mai mult de 4 ore. Modificarea culorii către albastru închis (prin reducere în fier feros) sau colorarea în verde sau roșu (cînd se amestecă cu diferite alte substanțe) semnalează alterarea soluției.

O altă indicație a nitroprusiatului este *insuficiența cardiacă acută a infarctului de miocard și insuficiența cardiacă congestivă cronică gravă, rebelă la medicația tonicardiacă*. Dozele utile sînt de 25—125 mcg/minut.

Nitroprusiatul este un medicament *relativ greu de minuit* terapeutic. Administrarea trebuie făcută în ritm bine controlat, cu monitorizarea presiunii arteriale. Supradozarea provoacă hipotensiune marcată cu sudorație, greață, vomă, neliniște, cefalee, palpitații, opresiune substernală. Tratatamentul prelungit (mai mult de 2—3 zile) poate duce la acumularea de tiocianat, cu methemoglobinemie, slăbiciune, greață, *tinitus*, spasme musculare, confuzie, chiar tulburări psihotice. Administrarea îndelungată determină uneori fenomene de hipotiroidism.

## 12.7. DIURETICELE CA ANTIHIPERTENSIVE

Diureticele au *efect antihipertensiv de intensitate slabă*. În primele zile de tratament scăderea presiunii arteriale se datorește, probabil, pierderii de apă, cu contracția volumului plasmatic și extracelular și cu scăderea debitului cardiac. După 2—3 săptămîni debitul cardiac se reface prin intervenția unor mecanisme compensatorii, iar rezistența periferică scade, datorită probabil pierderii de sodiu, cu diminuarea conținutului în ioni de sodiu a celulelor musculaturii netede vasculare.

Efectul hipotensiv al diureticelor se adaugă celui al altor antihipertensive, care acționează prin interferarea funcției simpaticului sau prin vasodilatație directă. În plus, diureticele *combat retenția hidrosalină reactivă*, care tinde să diminueze cu timpul eficacitatea celorlalte tipuri de antihipertensive.

**Hidrociorotiazida** (*hydrochlorothiazid, nefrix*) este un diuretic tiazidic larg folosit ca antihipertensiv.





Este indicată ca *medicație de început* la bolnavii cu hipertensiune arterială ușoară sau moderată. De asemenea se *asociază altor antihipertensive*, în toate stadiile bolii hipertensive. Se administrează oral, 25 mg de 1—2 ori/zi (dozele mai mari provoacă relativ frecvent efecte nedorite).

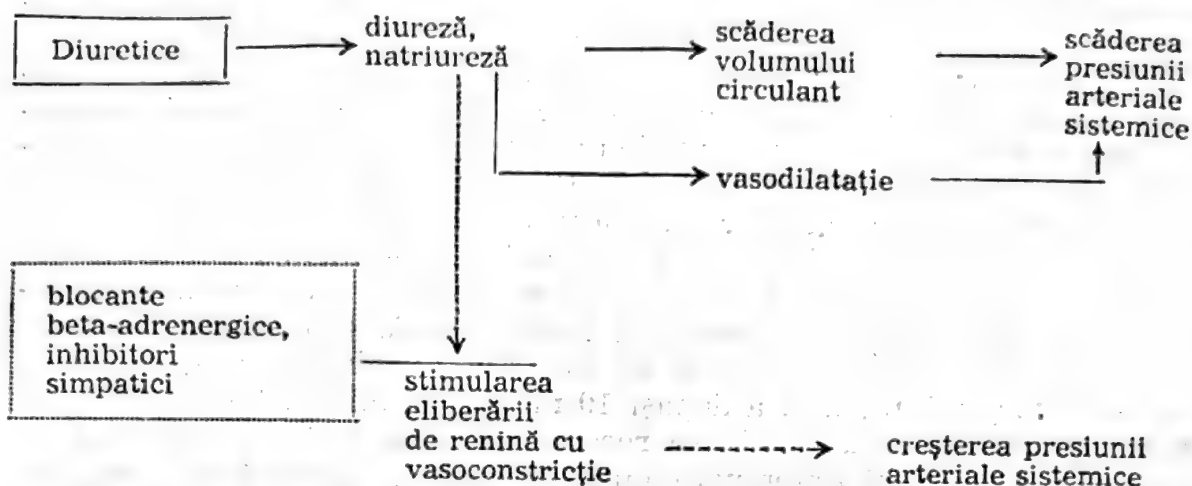


Fig. 47. — Mecanismele prin care diureticele scad presiunea arterială; reacția compensatorie de creștere a presiunii arteriale și combaterea ei prin blocante beta-adrenergice și inhibitori simpatici.

Reacțiile adverse cele mai frecvente, în condițiile folosirii îndelungate în tratamentul hipertensiunii arteriale, sînt *hipokaliemia* (se recomandă o dietă bogată în potasiu, eventual administrarea diureticului cu pauze de 1—2 zile în fiecare săptămînă), *hiperglicemia*, *hyperlipoproteinemia*, *hyperuricemia*, *hipercalcemia*.

**Furosemidul**, un diuretic cu acțiune intensă, nu are avantaje față de hidroclorotiazidă în tratamentul hipertensiunii. Ca și aceasta poate fi cauză de hiperglicemie, hyperlipoproteinemie, hyperuricemie, iar riscul de hipokaliemie și alte dezechilibre electrolitice este mai mare. Trebuie *rezervat bolnavilor cu insuficiență renală*, care nu răspund la hidroclorotiazidă. Este de asemenea util, în injecții intravenoase, la bolnavii cu urgențe hipertensive, mai ales atunci cînd este asociată insuficiența cardiacă, împiedicînd retenția hidrosalină provocată de antihipertensivele majore.

**Spironolactona (aldactone)** este un diuretic antialdosteronic, eficace mai ales în hipertensiunea cu *hiperaldosteronism*. De asemenea este de ales în *situațiile care contraindică hidroclorotiazida* (diabet, gută). Se administrează oral 25—50 mg de 4 ori/zi. Dozele mari pot provoca ginecomastie, scăderea libidoului și amenoree. Poate fi cauză de *hiperkaliemie*, periculoasă mai ales la bolnavii cu insuficiență renală.

## 12.8. ANTIANGIOTENSINELE

Această grupă de antihipertensive cuprinde inhibitori ai formării angiotensinei și antagoniști competitivi ai acesteia.

**Captoprilul (captopril, lopirin)** provoacă scăderea presiunii arteriale în diferite forme de hipertensiune, fiind activ îndeosebi în hipertensiunea

malignă și în hipertensiunea renală, caracterizate prin niveluri înalte ale reninei și angiotensinei. Efectul unei singure doze apare după circa 15 minute de la administrare și durează câteva ore.

Scăderea tensiunii se datorește, în principal, micșorării cantității de angiotensină II, ca urmare a inhibării competitive a peptidil-dipeptidazei (enzimă care catalizează transformarea angiotensinei I în angiotensină II activă). Alți factori care pot contribui la efect sînt minusul de aldosteron (este deprimată secreția de mineralcorticoizi) și plusul de bradikinină (este inhibată degradarea acestei plasmakinine).

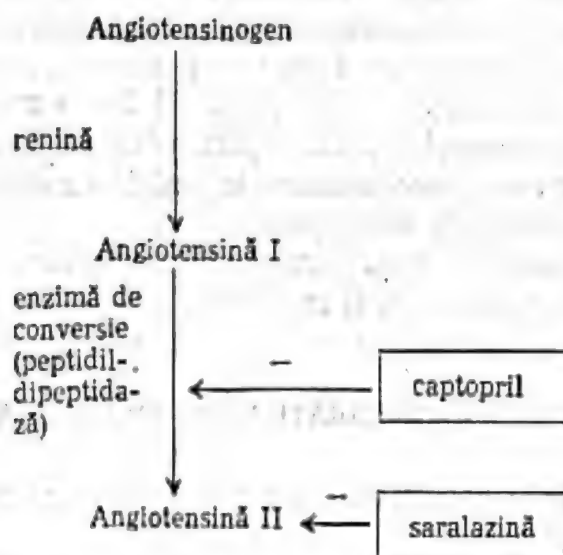


Fig. 48. — Modul de acțiune a saralazinei și captoprilului.

Captoprilul este recomandat în forme severe de hipertensiune arterială, rezistente la alte tratamente. Se administrează oral, începînd cu 25 mg de 3 ori/zi (pe stomacul gol) și crescînd treptat — după nevoie — pînă la cel mult 100 mg de 3 ori/zi. Poate fi util și în cazuri selecționate de insuficiență cardiacă, secundare hipertensiunii cu hiperactivitate a sistemului renină-angiotensină.

Efectul hipotensiv este mult crescut prin asocierea cu alte antihipertensive. Medicația diuretică trebuie întreruptă cu câteva zile înainte începerii tratamentului cu captopril, putînd fi eventual reluată mai tîrziu.

Captoprilul este un medicament greu de minuit. Ca reacții adverse s-au semnalat fenomene de intoleranță gastrică, oboseală, slăbiciune, amețeli, erupții cutanate, leucopenie, chiar agranulocitoză, afectarea rinichiului (tratamentul se face în condiții de spitalizare, se controlează singele și urina la fiecare 2 săptămîni). Supradozarea provoacă hipotensiune marcată (se face perfuzie cu soluție salină). Este contraindicat la bolnavii cu alergii la captopril. Lupusul eritematos diseminat, glomerulonefrita imună, colagenozele în general, sînt contraindicații relative (risc crescut de granulocitopenie sau agranulocitoză). Asocierea cu imunodepresive și citostatice este periculoasă.

Saralazina (saralasin, sarenin) — octapeptidă analoagă cu angiotensina II — introdusă în perfuzie intravenoasă scade caracteristic presiunea arterială crescută la hipertensivii cu niveluri mari de renină-angiotensină.



De asemenea poate scădea cifrele tensionale, mai ales în ortostatism, la normotensivii supuși unui regim desodat.

Saralazina se comportă ca un agonist parțial față de receptorii angiotensinei. În prezența unei cantități mari de *angiotensină II* funcționează ca *antagonist*, împiedicând efectele acestora și scăzând consecutiv presiunea arterială.

Saralazina este inactivă pe cale orală. Are un timp de înjumătățire de circa 4 minute.

Este folosită actualmente în scop *diagnostic* pentru *precizarea formelor de hipertensiune arterială dependentă de angiotensina II*. Se injectează în perfuzie intravenoasă, timp de 15 minute, începând cu 0,1 mcg/kg și minut și terminând cu 1 mcg/kg și minut, sub supraveghere clinică. O scădere a presiunii diastolice depășind 7—10 mm Hg indică un răspuns pozitiv. Tratatamentul cu antihipertensive se întrerupe cu o săptămână înainte, iar cu 12 ore înaintea injectării saralazinei se administrează o doză de furosemid (1 mg/kg, oral).

Proba diagnostică cu saralazină este contraindicată dacă se suspectează un feocromocitom și trebuie evitată la bolnavii cu deficit important de sare.

#### CITEVA PREPARATE MEDICAMENTOASE ROMÂNEȘTI

**Clonidin** — *comprimate* conținând clonidină hcl. 0,100 mg (flacon cu 50 bucăți).

**Guanetidin** — *comprimate* conținând guanetidină sulf. 10 mg (flacon cu 50 bucăți).

**Hipazin** — *comprimate* conținând rezerpină 0,1 mg și dihidralazină 10 mg (flacon cu 50 bucăți).

**Hipopresol** — *comprimate* conținând rezerpină 0,25 mg (flacon cu 40 bucăți).

**Raunervil** — *fiole* a 1 ml soluție apoasă injectabilă conținând rezerpină 0,25 mg (cutie cu 10 bucăți).

#### BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- BLASCHKE T. F., MELMON K. L. — Antihypertensive agents and the drug therapy of hypertension, in Goodman and Gilman's „The pharmacological basis of therapeutics“, ed. a VI-a, Ed. MacMillan, New York, 1980, p. 793—818; BROGDEN R. N., HEEL R. C., SPEIGH T. M., AVERY G. S. — Prazosin, *Drugs*, 1977, 14, 3, 163; BRUNNER H., GAVRAS H. (sub red.) — Clinical hypertension and hypotension, Ed. Dekker, New York, 1982; BUCUR V., BUNGHEZ GH., KLEINERMAN L. — Contraindicațiile preparatelor blocante ale receptorilor beta-adrenergici, *Viața med.*, 1970, 17, 3, 109; BUMPUS F. M. — Mechanisms and sites of action of newer angiotensin agonists and antagonists, *Fed. Proc.*, 1977, 36, 2 128; CHOBANIAN A. V. — Hypertension, *Ciba clinica symposia*, 1982, 34, 5; COHN J. N., FRANCIOSA J. A. — Vasodilator therapy of cardiac failure, *New Engl. J. Med.*, 1977, 297, 27; DE QUATTRO V., CAMPESE V., ANTONACCIO J. — Hypertension, in „Cardiovascular pharmacology“ (sub red. ANTONACCIO M. J.), Raven Press, New York, 1977, p. 185—268; DOUGLAS W. W. — Polypeptides, angiotensin, plasma kinins and others, in Goodman and Gilman's „The pharmacological basis of therapeutics“, ed. a VI-a, Ed. MacMillan, New York, 1980, p. 647—667; DUPONT P. — Surveillance et traitement du malade hypertendu, *Ars Medici*, 1978, 33, 13/14, 1 213; GENEST J., KOIW E., KUCHEL O. (sub red.) — Hypertension: pathophysiology and treatment, Mac-



Graw-Hill Book, New York, 1977; GHERASIM L., IOAN AL. — Locul beta-blocantelor și diureticelor în tratamentul hipertensiunii arteriale, *Viața med.*, 1978, 8, 369; GIRNDT J. — Die Position der Betarezeptorenblocker in der medikamentösen Hochdrucktherapie, *Heragon (Roche)*, 1980, 8, 2, 18; GRAHAM R. M., PETTINGER W. A. — Prazosin, *New Engl. J. Med.*, 1979, 300, 232; GROSS F. (sub red.) — Antihypertensive agents, *Handbuch der experimentellen Pharmakologie*, vol. 39, Ed. Springer, Berlin, 1977; IOAN AL., COSTA E. — Tratatamentul cu vasodilatatoare în insuficiența cardiacă, *Viața med.*, 1979, 6, 279; IVANCIU G. — Progrese recente în tratamentul insuficienței cardiace. Aspectul medicației vasodilatatoare, *Med. int.*, (Buc.), 1979, 5, 385; JARROTT B., McCULLOCH M. W. (sub red.) — Physiological and pharmacological control of blood pressure, *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 1975, suppl. 2; KOBIGER J. — Central alfa-adrenergic systems as targets for hypotensive drugs, *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.*, 1978, 81, 39; LÖWENSTEIN J. — Clonidine, *Ann. Intern. Med.*, 1980, 92, 74; LYDTIN H., LOHMÖLLER G. — Beta-blockers, Ed. Huber, Berna, 1980; MIHAIL A., MARGARETA C. — Tratatamentul hipertensiunii arteriale cu inhibitori ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron, *Viața med.*, 1981, 3, 111; MILETICK D. J., IVANOCICH A. D. — Cardiovascular effects of ganglionic blocking drugs, *Int. Anesthesiol. Clin.*, 1978, 16, 151; MOLDOVAN T., ANGHEL ST. — Hipertensiunea arterială esențială, Ed. medicală, Buzurești, 1976; NIES A. S. — Adverse reactions and interactions limiting the use of antihypertensive drugs, *Amer. J. Med.*, 1975, 58, 495; NIES A. S. — Clinical pharmacology of antihypertensive drugs, *Med. Clin. N. Amer.*, 1977, 61, 675; PAGE I. H., BUMPUS F. M. (sub red.) — Angiotensin, *Handbuch der experimentellen Pharmakologie*, vol. 37, Ed. Springer, Berlin, 1974; PALMER R. F., LASSETER K. C. — Sodium nitroprusside, *New Engl. J. Med.*, 1975, 292, 294; RESTIAN A. — Tratatamentul cu beta-blocante în hipertensiunea arterială, *Med. int.*, (Buc.), 1978, 1, 17; SALEM M. R. — Therapeutic uses of ganglionic blocking drugs, *Int. Anesthesiol. Clin.*, 1978, 16, 171; SRIABINE A. — Beta-adrenoreceptor blocking drugs in hypertension, *Ann. Rev. Pharmacol.*, 1979, 19, 269; SHAND D. G. — Propranolol, *New Engl. J. Med.*, 1975, 293, 280; SONNENBLICK E. H., LESCH M. (sub red.) — Captopril symposium, *Progr. Cardiovasc. Dis.*, 1978, 21, 159; STĂNESCU D. — Diazoxidul, *Med. int.*, (Buc.), 1974, 26, 9, 1005; TUDOR GH. — Substanțele beta-blocante I, *Viața med.*, 1977, 24, 2, 29; STREIAN C., HORNYATSCHEK H., ROȘU D. — Utilizarea nitroprusiatului de sodiu și a diazoxidului în tratamentul urgențelor hipertensive, *Med. int.*, (Buc.), 1979, 3, 243; SWEET CH. S. — Pharmacological aspects of the renin-angiotensin system, in „Cardiovascular pharmacology” (sub red. Antonaccio M. J.), Raven Press New York, 1977, p. 83—130; TAYLOR S. H. — Theory and practice in the treatment of heart failure, in European Prazosin Symposium, Viena, 1978, p. 101—131, *Excerpta Medica*, Amsterdam, 1979; TEODORESCU P., CIMPEANU AL. — Folosirea catapresanului în tratamentul hipertensiunii arteriale, *Med. int.*, (Buc.), 1970, 12, 1475; WILHELM M., DE STEVENS G. — Antihypertensive agents, *Progr. Drug Res.*, 1976, 20, 197.



### 13. VASODILATATOARELE ANTIISCHEMICE

Această grupă se referă la medicamente cu acțiune vasodilatatoare relativ modestă, limitată la anumite teritorii și neînsoțită de hipotensiune, capabile să *amelioreze irigația deficitară la nivelul membrilor* (indeosebi al mușchilor) și la nivelul creierului. Ele pot acționa fie prin modificarea influențelor vegetative asupra vaselor — *blocante alfa-adrenergice* sau *stimulante beta-adrenergice*, fie prin relaxarea directă a musculaturii netede vasculare — *vasodilatatoare musculotrope*.

Studii de farmacologie clinică, utilizând metode obiective de apreciere a stării vaselor și a debitului sanguin au dovedit că parte dintre substanțele folosite actualmente ca vasodilatatoare antiischemice sînt capabile să provoace *dilatație arterială* și să *crească debitul sanguin la nivelul membrilor*. În condiții de ischemie se obțin, de regulă, *rezultate bune* atunci cînd tulburările sînt funcționale, fiind determinate de *vasospasm*, de exemplu în sindromul Raynaud. În *bolile arteriale ocluzive cronice* (ateroscleroză obliterantă, trombangită obliterantă) au fost semnalate *ameliorări* ale unor manifestări clinice — paretezii, dureri, spasme musculare, claudicație intermitentă, tulburări trofice —, dar *eficacitatea reală* este de obicei slabă. Dintre factorii limitanți sînt: caracterul organic al bolii arteriale și rigiditatea peretelui vaselor afectate, epuizarea posibilităților de vasodilatație prin metabolizii vasodilatatori formați sau eliberați în țesutul ischemic, aportul redus de medicament în zona aprovizionată insuficient cu sînge. În anumite situații hipoxia locală poate fi chiar agravată fie prin derivarea singelui către teritoriile sănătoase, datorită dilatației preferențiale a vaselor neafectate care și-au păstrat funcționalitatea („fenomenul de furt“), fie datorită tendinței de scădere a presiunii arteriale, cu micșorarea consecutivă a presiunii de perfuzie a țesutului. Creșterea metabolismului local, respectiv a consumului de oxigen, poate accentua de asemenea hipoxia.

Majoritatea medicamentelor folosite ca *vasodilatatoare cerebrale* pot crește circulația la nivelul encefalului, dar efectul este în general slab și de scurtă durată. La bolnavii cu tulburări de irigație ale creierului, indeosebi la bătrîni, pot fi atenuate unele tulburări care țin de procesul cunoașterii, de afect sau de senzoriu. Este posibil ca beneficiul terapeutic

să fie datorat atât *ameliorării circulației deficitare*, cât și unor *acțiuni metabolice favorabile*, cu caracter stimulant. Uneori sînt obținute rezultate bune și în tulburările de irigație coroidoretiniene sau cohleovestibulare.

### 13.1. BLOCANTELE ALFA-ADRENERGICE FOLOSITE CA VASODILATATOARE ANTIISCHEMICE

Tolazolina (*tolazoline, priscol*), un derivat imidazolinic, are *acțiune vasodilatatoare slabă*. Dozele terapeutice, administrate oral, provoacă o scădere modestă a rezistenței periferice și o creștere slabă a capacității venoase. Presiunea arterială este puțin modificată, stimularea concomitentă a inimii compensînd tendința la hipotensiune. Efectul vasodilatator se datorește predominant interesării directe a musculaturii netede; componenta alfa-adrenolitică este mică, dar crește la dozele mari. Cardiostimularea este de natură beta-adrenergică.

Tolazolina se absoarbe în proporție mare, dar lent, după administrarea orală. Se elimină repede, prin rinichi, mai ales sub formă neschimbată. Tolazolina clorhidrat se administrează obișnuit oral, 25 mg de 4—6 ori/zi. La nevoie se poate injecta subcutanat, intramuscular sau intravenos, în doză de 50—200 mg, dar calea parenterală nu este uzuală. Este recomandată, cu beneficiu variabil, în sindromul Raynaud și alte *afecțiuni vasculospastice*.

*Reacțiile adverse sînt frecvente*: tahicardie, aritmii, dureri anginoase (urmare a stimulării beta-adrenergice), greață, vomă, diaree, activarea ulcerului (prin acțiune parasimpatomimetică și histaminică). Este contraindicată în cardiopatia ischemică și în boala ulceroasă.

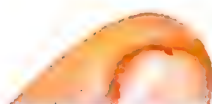
Fentolamina (*phentolamine mesilate, regitin*), un alt derivat de imidazolină, are proprietăți blocante alfa-adrenergice mai marcate și mai selective decît tolazolina.

Se absoarbe digestiv limitat (circa 20%) și este epurată în cea mai mare parte prin metabolizare.

Administrată oral, 20—40 mg de 3 ori/zi, provoacă vasodilatație de intensitate relativ slabă, datorită predominant relaxării directe a musculaturii netede vasculare, fiind indicată în *tulburări ale circulației periferice*. În cazurile grave se poate injecta intramuscular, cîte 10 mg de 1—2 ori/zi.

Introdusă în perfuzie intravenoasă, 5—60 mg în 10—30 minute (0,1—2 mg/minut), fentolamina provoacă vasodilatație, cu o ușoară scădere a presiunii arteriale și tahicardie. Efectul este mixt, vasodilatator direct și blocant alfa-adrenergic. Se produce o *arteriolodilatație* evidentă, cu scăderea rezistenței periferice totale și o *venodilatație slabă*. La bolnavii cu *insuficiență cardiacă* aceste acțiuni determină *scăderea presarcinii și postsarcinii*, cu creșterea consecutivă a debitului cardiac și descongestia plămînilor. S-au semnalat rezultate bune în insuficiența cardiacă acută prin infarct recent de miocard, însoțită de stază pronunțată sau edem pulmonar.

Proprietățile blocante alfa-adrenergice ale fentolaminei o fac *utilă în feocromocitom*, pentru împiedicarea efectelor vasoconstrictoare și hiper-





tensive ale cantității mari de catecolamine, care se pot elibera în cursul manipulării chirurgicale a tumorii. În acest scop se injectează intramuscular sau intravenos 5—10 mg, cu 2 ore înaintea intervenției, repetind la nevoie în timpul acesteia; pentru împiedicarea efectelor nedorite cardiace ale catecolaminelor se recomandă asocierea de doze mici de propranolol. Fentolamina, injectată intravenos în doză de 5 mg, scade caracteristic presiunea arterială scăzută din feocromocitom, fiind folosită pentru acest efect în scop diagnostic.

Medicamentul este în general *bine suportat*. Ca reacții adverse s-au semnalat, mai ales pentru dozele mari, hipotensiune, tahicardie, amețeli, greață, diaree, congestie nazală. Introducerea intravenoasă trebuie făcută cu grijă. În timpul perfuziei se controlează obligator presiunea arterială și frecvența cardiacă; valori ale presiunii sistolice sub 80 mm Hg contraindică folosirea fentolaminei.

Fenoxibenzamina (*phenoxybenzamine, dibenzyline*), un derivat cloretilaminic, perfuzată intravenos, provoacă hipotensiune ortostatică cu scăderea rezistenței periferice totale, tahicardie și creșterea debitului cardiac. Fluxul sanguin se mărește în mușchi și piele, mai ales în condiții de tonus simpatic crescut al vaselor din aceste teritorii (în repaus muscular sau la frig). Efectul se dezvoltă relativ lent — în câteva zeci de minute — și este de lungă durată, se menține 3—4 zile.

Modificările circulatorii se datoresc *blocării ireversibile a receptorilor alfa-adrenergici* (cu oarecare electivitate pentru receptorii postsinaptici,  $\alpha_1$ ).

Fenoxibenzamina clorhidrat se administrează obișnuit pe cale orală, în doze progresive, începînd cu 10 mg/zi și crescînd, după nevoie (la intervale de cel puțin 4 zile), pînă la 20—60 mg/zi. Se folosește în *boli vasculospastice periferice*: sindrom Raynaud, acrocianoză, sechele după degerături; eficacitatea este moderată. Este utilizată, de asemenea, în *feocromocitom*, pentru tratamentul preoperator sau pentru combaterea episoadelor de hipertensiune și sudorație (eventual în asociație cu propranolol).

Ca reacții adverse pot apărea: congestie nazală, hipotensiune posturală, tahicardie cu palpitații, inhibarea ejaculării, cu atît mai frecvente și mai intense cu cît blocada alfa-adrenergică este mai accentuată. Dozele mari, administrate pe stomacul gol, produc uneori fenomene de iritație, cu greață și vărsături. Medicamentul este contraindicat în toate situațiile în care hipotensiunea trebuie evitată; este necesară prudență la bolnavii cu ateroscleroză cerebrală avansată și la cei cu leziuni renale.

Dihidroergotoxina, un amestec de dihidroergocornină, dihidroergocristină și dihidroergocriptină (derivați dihidrogenați ai alcaloizilor corespunzători din secara cornută), provoacă vasodilatație și o scădere ușoară și trecătoare a presiunii arteriale, cu bradicardie. Efectul se menține circa 2 ore în cazul administrării orale și 40 de minute, respectiv 20 de minute, pentru injectarea intramusculară și intravenoasă.

Cercetări de farmacologie clinică, efectuate la om, au arătat o *creștere a fluxului sanguin cerebral*, dovedită prin reografie și prin debitmetria cu Kr sau Xe radioactive. Înlăturarea componentei spastice poate fi evidențiată pe angiografiile arteriale, carotidiene sau vertebrale. De asemenea se produce o creștere a circulației retiniene, vizibilă prin examenul



fundului de ochi și prin angiografie retiniană în fluorescență. Tulburările circulatorii, metabolice și electrice cerebrale, care apar în condiții de ischemie, hipoxie hipobară sau hipotermie, sînt atenuate.

Studii folosind termografia, pletismografia, reografia, debitmetria ultrasonică sau izotopică (cu gaz radioactiv) au arătat o creștere a circulației în membre, interesînd mușchii și, în măsură mai mică, pielea. Mărirea fluxului sanguin este mai evidentă în condiții de repaus, cînd tonusul simpatic al vaselor musculare este ridicat.

Efectele circulatorii ale dihidroergotoxinei se datoresc, în principal, blocării receptorilor alfa-adrenergici din periferie, ca și unor acțiuni centrale care determină o inhibiție simpatică periferică și creșterea influențelor vagale. În plus acționează agonist asupra receptorilor dopaminergici și serotoninergici. Au fost descrise modificări metabolice la nivelul neuronilor cerebrali — creșterea consumului de oxigen, modificarea cantității de AMP ciclic — care contribuie, probabil, la beneficiul terapeutic.

Dihidroergotoxina se absoarbe pe cale digestivă în proporție de circa 25%. Este în mare parte metabolizată hepatic și se elimină predominant prin bilă și scaun. Are un timp de înjumătățire (faza beta) de 13 ore ( $\pm 3$  ore).

Dihidroergotoxina sub formă de metansulfonat (*DH-ergotoxine, hydergine, redergin*) se administrează obișnuit pe cale orală, 1,5 mg de 3 ori/zi (la mese). La nevoie se poate injecta subcutanat, intramuscular sau intravenos, 0,4 mg de 2—3 ori/zi. În situațiile de urgență se face o perfuzie intravenoasă cu 3—6 mg în 250—500 ml soluție glucozată sau salină izotonă, introdusă în decurs de 5 ore; se poate repeta, după nevoie, în zilele care urmează.

Este indicată, pentru efectele circulatorii și metabolice favorabile, în *tratamentul geriatric*. Administrată la bătrîni cu ateroscleroză cerebrală poate produce accelerarea activității psihice, creșterea vigilenței, atenuarea unor tulburări de memorie și comportament, reducerea anxietății și ameliorarea dispoziției afective; opiniile privind eficacitatea terapeutică reală sînt divergente. Alte indicații sînt *accidentele cerebrale ischemice acute* (perfuzie intravenoasă) și sechelele acestora, sindromul postcomțional, *tulburările circulației retiniene*, *tulburările cohleovestibulare*. Poate fi încercată în sindromul Raynaud și în arteriopatiile obliterante ale membrilor, dar eficacitatea este obișnuit slabă.

Dihidroergotoxina este în general bine suportată, cu excepția greței și vărsăturilor, care survin uneori, mai ales cînd se administrează pe stomacul gol; ocazional se produce congestie și obstrucție nazală. Introducerea intravenoasă poate fi cauză de hipotensiune și bradicardie (administrarea pe această cale se face sub controlul presiunii arteriale).

*Nicergolina (nicergoline, sermion)* asociază în moleculă un nucleu de acid lisergic hidrogenat (este înrudită cu dihidroalcaloizii din ergot) și acid nicotinic. Are *proprietăți asemănătoare dihidroergotoxinei*, provocînd vasodilație, creșterea circulației și stimulare metabolică în creier, ca și creșterea circulației în mușchi. Efectul vasodilatator se datorește blocării alfa-adrenergice și relaxării directe a musculaturii netede vasculare.

Se administrează oral, inițial 10 mg de 3 ori/zi, apoi întreținere cu 5 mg de 3 ori/zi. La nevoie se injectează intramuscular, 2—4 mg de 1—



2 ori/zi, sau se introduce în perfuzie intravenoasă lentă, 4—8 mg în 250 ml soluție salină izotonă. Are aceleași indicații ca dihidroergotoxina.

Ca reacții adverse poate provoca senzație de căldură, amețeli, hipotensiune ortostatică, somnolență și, rareori, fenomene de intoleranță gastrică. Nu trebuie administrată la bolnavii cu hipotensiune sau cu sîngerări acute.

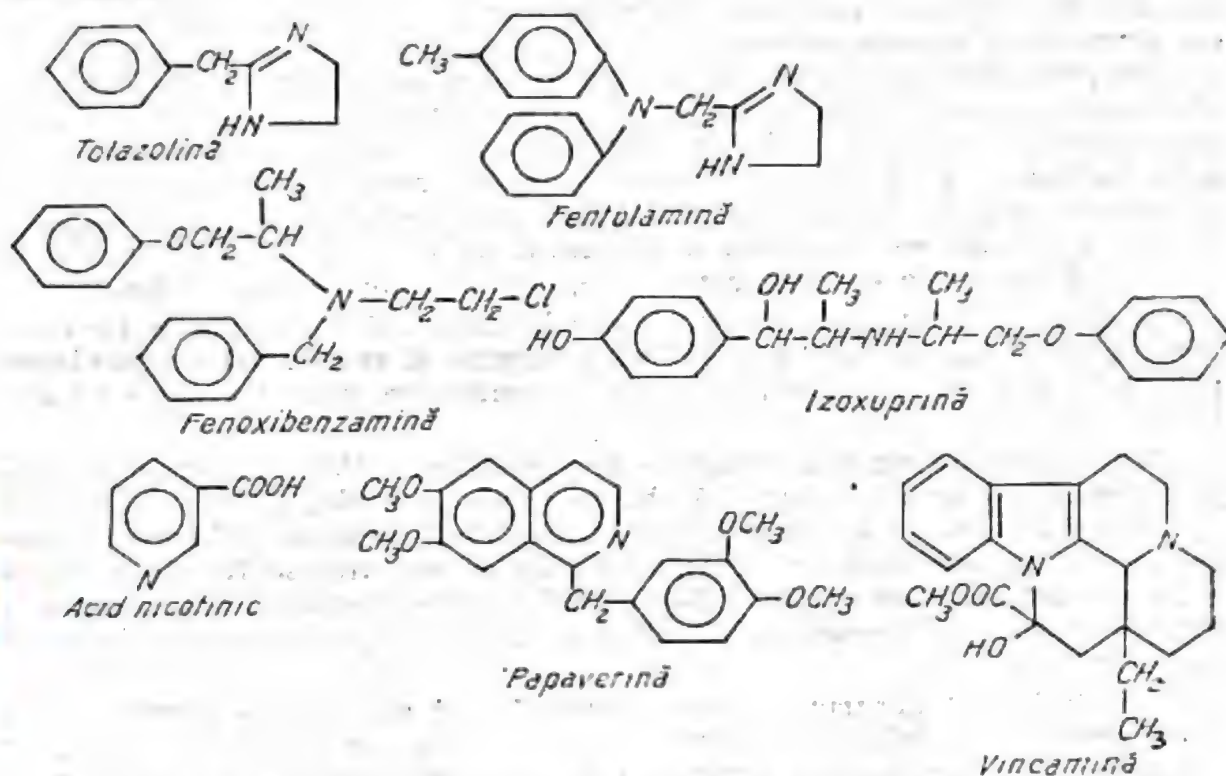


Fig. 49. — Structura chimică a unor vasodilatatoare antiischemice.

### 13.2. STIMULANTELE BETA-ADRENERGICE FOLOSITE CA VASODILATATOARE ANTIISCHEMICE

Cîteva substanțe simpatomimetice cu acțiuni predominant beta-adrenergice — izoxuprina, bufenina, bametanul — înrudite structural cu izoprenalina sînt folosite ca vasodilatatoare antiischemice. Ele provoacă o *vasodilatație modestă la nivelul extremităților*, datorită relaxării directe a musculaturii netede vasculare, și în mică măsură stimulării beta-adrenergice.

Administrare oral sau parenteral sînt folosite în arterite obliterante ale membrelor, sindrom Raynaud, acrocianoză, acroparestezii. În general sînt considerate ca puțin eficace.

Izoxuprina și bufenina au și *proprietăți relaxante uterine*, utile pentru evitarea nașterii premature și pentru liniștirea contracțiilor uterine intra- și postoperator sau în caz de hiperkinezie uterină în timpul travaliului.

Ca reacții adverse pot provoca: palpitații, aritmii, dureri anginoase, neliniște, tremor. Dozele mari scad presiunea arterială și pot accentua

tulburările ischemice. Sînt contraindicate, sau trebuie utilizate cu prudență, la bolnavii cu tahicardie, aritmii, cardiopatie ischemică, hipotensiune marcată, hemoragii arteriale, hipertiroidism. Nu trebuie asociate cu digitalicele (risc de aritmii severe).

**Izoxuprina** (*izoxuprine hydrochlorid, duvadilan*), folosită ca vasodilatator, se administrează oral, 20 mg de 3—4 ori/zi, sau intramuscular, 10 mg de 3 ori/zi; poate fi injectată și intraarterial.

**Bufenina** (*buphenine hydrochlorid, nylidrin*) se administrează oral, 3—12 mg de 3—4 ori/zi (se începe cu doza mică); la nevoie se injectează intramuscular sau subcutanat 2,5—5 mg de 1—3 ori/zi; poate fi injectată și intraarterial.

**Bametanul** (*bamethan, vasculat*) se administrează oral 10 mg de 4—8 ori/zi; în cazurile grave se injectează intramuscular 50—100 mg, ca tratament de atac.

### 13.3. VASODILATATOARELE MUSCULOTROPE FOLOSITE CA ANTIISCHEMICE

**Acidul nicotinic** (*niconacid, nicyl*) este un vasodilatator cu acțiune directă asupra musculaturii netede vasculare. Efectul este slab și de scurtă durată — se menține 30 minute după administrarea orală și 10 minute după administrarea intravenoasă. Dozele mari favorizează fibrinoliza și — administrate îndelungat — provoacă scăderea colesterolului, trigliceridelor și lipidelor din sânge la bolnavii cu hiperlipidemie.

Eficacitatea terapeutică în tulburările circulatorii cerebrale și periferice este îndoielnică. Se administrează oral 10—100 mg de 3 ori/zi, la mese, sau în perfuzie intravenoasă, 25—100 mg de 1—2 ori/zi.

Poate provoca roșeața feței cu senzație de căldură și epigastralgie (stimulează secreția gastrică). După folosirea îndelungată de doze mari a fost semnalată micșorarea toleranței la glucoză; de asemenea pot apărea tulburări funcționale hepatice. Este contraindicat în insuficiența cardiacă necompensată, infarctul acut de miocard, hemoragiile acute și ulcerul evolutiv; folosirea în timpul sarcinii trebuie evitată.

**Inozitolnicotinatul** (*dilexpal, hexapon*) este un derivat de acid nicotinic cu acțiune relativ prelungită. Realizează concentrații sanguine maxime de acid nicotinic la 6—12 ore de la administrare, acestea menținându-se semnificativ crescute la 24 ore. Are proprietăți vasodilatatoare, fibrinolitice și hipolipemiante.

Se administrează oral, 1 g de 3 ori/zi, în arteriopatiile obstructive periferice și în ateroscleroza cerebrală, cu eficacitate terapeutică incertă. În bolile vasculospastice se recomandă doze mai mici — 500 mg de 1—3 ori/zi. Este utilizat și pentru tratamentul stărilor de hipercolesterolemie și hipertrigliceridemie endogene.

Provoacă uneori congestia pielii, prurit, hipotensiune ortostatică, dureri epigastrice, vomă, diaree, rareori pozitivarea unor probe hepatice, creșterea glicemiei și uricemiei, hipokaliemie. Are aceleași contraindicații ca și acidul nicotinic.

**Metilnicotinatul și benzilnicotinatul** (*revulsin*) sînt esteri ai acidului nicotinic folosiți în aplicații pe piele (incorporați în unguente) pentru ac-



țiunea vasodilatatoare, cu consecințe revulsive. Pot fi utili în dureri traumatiche, dureri reumatice, afecțiuni vasculospastice periferice. Sunt contraindicați în prezența bolilor inflamatorii ale pielii, în arteriopatia obstructivă și microangiopatia diabetică gravă.

**Xantinolnicotinatul (complamin)** reunește în moleculă acid nicotinic și teofilină. Are proprietăți vasodilatatoare. I se atribuie, de asemenea, o ameliorare a reologiei sîngelui, datorită inhibării funcțiilor plachetare, creșterii elasticității hematiilor, reducerii cantității de fibrinogen și scăderii hiperlipidemiei. Stimulează metabolismul cerebral, ceea ce ar contribui la beneficiul terapeutic.

Este recomandat pentru combaterea tulburărilor de irigație cerebrală, în retinopatiile vasculare, în tulburările ischemice labirintice și vestibulare, în arteriopatiile membrelor inferioare. Eficacitatea reală nu a fost bine stabilită. Se administrează oral 300—600 mg de 3 ori/zi sau, în forme retardate, câte 1 g dimineața și seara (la mese). În manifestările acute de insuficiență vasculară se injectează intramuscular sau intravenos (lent, la bolnavul culcat) 0,3 g de 2—3 ori/zi, sau se introduce în perfuzie intravenoasă 0,3—0,6 g în 500 ml soluție izotonă (în decurs de 4—5 ore).

Ca reacții adverse poate provoca congestia pielii cu eritem și prurit, cefalee, hipotensiune trecătoare. Este contraindicat în insuficiența cardiacă necompensată, în infarctul acut de miocard, în caz de hemoragie cerebrală acută, la bolnavii cu hipotensiune marcată, la ulcerosi în perioada evolutivă.

**Asociația acid nicotinic — pentifilină** (un derivat xantic), comercializată sub denumirea de *cosaldon*, provoacă modificări favorabile la nivelul metabolismului cerebral (crește disponibilul de glucoză și fosfat) și mărește debitul sanguin în creier, la nivelul ochiului (coroidă, corp ciliar, retină) și al urechii interne.

Se administrează sub formă de drajeuri (care cuprind 50 mg acid nicotinic și 200 mg pentifilină), câte 3—6/zi (după mese), sau drajeuri retardate (100 mg acid nicotinic și 400 mg pentifilină), câte 1—3/zi. Este indicat pentru combaterea tulburărilor insuficienței cerebrovasculare sau a tulburărilor oculare și ale urechii interne de cauză vasculară. Eficacitatea este variabilă.

Provoacă uneori reacțiile adverse obișnuite acestei grupe de medicamente: congestia pielii cu senzație de căldură și prurit, hiperaciditate gastrică. Este contraindicat în insuficiența cardiacă necompensată, infarctul acut de miocard și în prezența sîngerărilor acute.

**Pentoxifilina (pentoxiphyline, trental)**, un derivat xantic, are proprietăți vasodilatatoare, crescînd circulația în membre și la nivelul creierului. De asemenea scade viscozitatea sîngelui, mărește plasticitatea eritrocitelor și inhibă agregarea plachetelor, ușurînd microcirculația. Metabolic mărește cantitatea de AMP ciclic (prin inhibarea fosfodiesterazei), ceea ce probabil are consecințe favorabile la nivelul teritoriilor ischemice. Tratatamentul prelungit provoacă scăderea colesterolemiei și trigliceridemiei, cînd acestea sînt crescute.

Se administrează oral, inițial 200 mg de 3 ori/zi, apoi întreținere cu 100 mg de 3 ori/zi. În cazurile severe se injectează intravenos lent (în 5 minute) 50—200 mg (se începe cu doza mică, pentru a testa reactivita-



tea) sau în perfuzie, 100—300 mg în 250 ml soluție izotonă (introdus în decurs de 1½—3 ore). Se poate injecta și intraarterial. Este indicată în bolile vasculospastice și în arteriopatiile obliterante periferice, în tulburările de irigație oculară și ale urechii interne, în tulburările de irigație cerebrală. Eficacitatea este variabilă.

Pentoxifilina este, în general, bine suportată. Provoacă rareori neplăcere epigastrică. Trebuie folosită cu prudență la hipotensivi, iar la bolnavii cu insuficiență cardiacă administrarea parenterală este contraindicată. În insuficiența renală se reduc dozele. Asocierea cu antihipertensive face uneori necesară micșorarea dozelor acestora. La diabetici, pentoxifilina poate crește efectul hipoglicemiant al insulinei și sulfamidelor.

Papaverina, alcaloid din opiu cu structură izochinolinică, crește moderat circulația în creier și provoacă o stimulare a metabolismului neuronal; are de asemenea o acțiune slabă și trecătoare de activare a circulației în rinichi. Efectul se menține circa 2 ore după administrarea orală și 40 respectiv 20 minute după administrarea intramusculară și intravenoasă. Vasodilatația se datorește relaxării directe a musculaturii vasculare.

Papaverina are proprietăți antispastice musculotrope — combate spasmul intestinal, biliar, uretro-vezical — dar eficacitatea în condiții clinice este slabă.

Asupra inimii are acțiune stimulantă, provocând tahicardie și creșterea debitului cardiac.

Se administrează oral, câte 100 mg de 2—5 ori/zi, în injecții intramusculare sau în perfuzie intravenoasă, câte 40 mg de 1—3 ori/zi. Este folosită în tulburările circulatorii cerebrale și periferice, dar eficacitatea este îndoielnică.

Este în general bine suportată. Injectarea intravenoasă poate fi însă cauză de hipotensiune, tahicardie, aritmii, deprimarea conducerii atrio-ventriculare și intraventriculare. Nu se asociază cu medicamente stimulante beta-adrenergice.

Ciclandelatul (*cyclandelat*, *cyclospasmol*) are proprietăți vasodilatoare musculotrope, asemănătoare papaverinei. Se administrează oral, 100—200 mg de 4 ori/zi. Opiniile privind eficacitatea terapeutică în combaterea tulburărilor circulatorii cerebrale și periferice sînt împărțite.

Naftidrofurul (*naftidrofuryl*, *dasodril*, *praxilene*) este un compus înrudit cu anestezicele locale cu structură esterică. Provoacă vasodilatație și mărește debitul sanguin în mușchi și creier. Favorizează metabolismul aerob în mușchii supuși efortului, crește rezervele energetice și diminuează lactații în condiții de ischemie.

Se administrează oral, 100 mg de 2—3 ori/zi, la mese, în injecții intramusculare sau intravenoase (lent) 40 mg de 1—2 ori/zi sau în perfuzie intravenoasă, 200—400 mg (în 500 ml soluție izotonă).

Este indicat în arteriopatii obliterante periferice, sindromul Raynaud, tulburări de irigație cerebrală, tulburări circulatorii retiniene, tulburări ischemice cohleovestibulare. Eficacitatea este variabilă.

Este în general bine suportat. Pentru calea orală s-au semnalat, rareori, fenomene de iritație gastrică. Injectia intravenoasă rapidă, sau de doze prea mari, poate fi cauză de hipotensiune și lipotimie. Este contraindicat



la bolnavii cu infarct acut de miocard, insuficiență cardiacă necompensată, hemoragii acute, hipotensiune arterială. Introducerea intravenoasă trebuie evitată în prezența tulburărilor de conducere grave. Este necesară prudență în asocierea cu antiaritmice și blocante beta-adrenergice, în condițiile administrării parenterale.

**Vincamina** (*devincan*), alcaloid din *Vinca minor*, intrucitva înrudit structural cu alcaloizii din secara cornută și alcaloizii din *Rauwolfia*, este un vasodilatator musculotrop. Efectul se menține circa 1 oră după administrarea orală, 30 de minute după injectarea intramusculară și 15 minute după oprirea perfuziei intravenoase. *Crește circulația cerebrală*, așa cum o dovedesc studii efectuate la om, folosind circuloграфия izotopică, arteriografia, angiografia retiniană în fluorescență. La bolnavii cu insuficiență cerebrovasculară cronică, debitmetria cu xenon radioactiv arată o creștere a fluxului sanguin cerebral sub influența vincaminei. *Metabolismul neuronal este stimulat*, cu creșterea consumului de oxigen și diminuarea raportului lactat/piruvat.

Vincamina se administrează oral, 20 mg de 2—3 ori/zi, în injecții intramusculare, 10—30 mg/zi, sau în perfuzie intravenoasă lentă, 30—60 mg/zi (în 125—250 ml soluție izotonă). Clinic au fost descrise rezultate bune în *tulburările psihocomportamentale ale bătrînilor* cu ateroscleroză cerebrală. Vincamina a fost propusă și pentru tratamentul accidentelor cerebrovasculare ischemice ale traumatismelor craniene recente și sindromului postcomotional, ca și al tulburărilor retiniene și cohleovestibulare de natură ischemică; eficacitatea în aceste indicații este incertă.

Vincamina trebuie folosită cu prudență în prezența tulburărilor de ritm cardiac și la bolnavii cu sechele de infarct miocardic (se controlează electrocardiograma). Este contraindicată la bolnavii cu tumori cerebrale și hipertensiune intracraniană. Nu se administrează la femeile însărcinate.

**Vinpocetina** (*cavinton*), un derivat de vincamină, dilată vasele și crește circulația în creier, inhibă agregarea plachetară, favorizează utilizarea oxigenului și ameliorează metabolismul neuronal.

Se administrează oral, 5—10 mg de 3 ori/zi, sau în perfuzie intravenoasă, 10 mg de 3 ori/zi (în cazurile acute). Este indicată în tulburările cerebrale, retiniene și ale urechii interne, de natură ischemică.

Provoacă rareori hipotensiune și tahicardie. Este contraindicată în timpul sarcinii. Nu se amestecă și nu se asociază cu heparina.

#### CITEVA PREPARATE MEDICAMENTOASE ROMÂNEȘTI

**Acid nicotinic** — *comprimate* conținând acid nicotinic 100 mg (flacon cu 40 bucăți).

**Papaverină** — *comprimate* conținând papaverină hcl. 100 mg (flacon cu 30 bucăți); *fiole* a 1 ml soluție apoasă injectabilă conținând papaverină hcl. 40 mg (cutie cu 10 bucăți).

**Tolazolin** — *comprimate* conținând tolazolină hcl. 25 mg (cutie cu 40 bucăți); *fiole* a 1 ml soluție apoasă injectabilă conținând tolazolină hcl. 10 mg (cutie cu 10 bucăți).

Vincamină — drajeuri conținând vincamină 10 mg (flacon cu 20 bucăți); fiole a 1 ml soluție injectabilă conținând vincamină 10 mg (cutie cu 5 și 100 bucăți).

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

COFFMAN J. D. — Vasodilator drugs in peripheral vascular disease, *Amer. J. Hosp. Pharm.*, 1975, 32, 1276; FAUCON G., OLLANGIER O. — Vasodilatateurs, in „Pharmacologie clinique” (sub red. Giroud J. P.), vol. 1, Exp. Sci. Franç., Paris, 1978, p. 487—510; MORL H. — Zur Anwendung von Vasodilatoren bei der arteriellen Verschlusskrankheit, *Vasa*, 1974, 3, 237; STERMAN-MARINCHESCU C. — Vasodilatatoare în ischemiile cerebrale, *Neurol. Psihiat. Neurochir.*, 1981, 2, 111; WESTLING H. — Effect of vasodilator drugs in occlusive vascular disease, *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 1973, 31, suppl. 207.



## 14. DIURETICELE

Diureticele sînt substanțe care *stimulează procesul de formare a urinei*. În această categorie sînt încadrate obișnuit medicamentele care determină eliminarea unei urini abundente, bogate în sare — *diuretice saluretice* — larg folosite pentru eliminarea excesului de sare și apă în stările edematoase. Ele acționează predominant la nivelul rinichiului.

Creșterea cantității de urină se poate realiza și prin acțiuni extrarenale. Astfel, *apa* — ingerată în cantități mari — determină inhibarea secreției hormonului antidiuretic, provocînd eliminarea sporită de urină diluată. Această *diureză apoasă* este utilă pentru prevenirea calculozei renale, ca și în caz de iritație a căilor urinare. *Albumina*, injectată intravenos la bolnavii cu hipoproteinemie, poate mobiliza edemele datorită mării presiunii oncotice a plasmei; utilizarea pentru acest efect este uneori avantajoasă în edemele prin sindrom nefrotic sau la cirofici. *Tonicardiacale* cresc diureza la bolnavii cu insuficiență cardiacă, consecutiv modificărilor hemodinamice favorabile care urmează acțiunii inotrope. *Dopamina* și *dobutamina* pot de asemenea mări diureza, datorită stimulării contracției miocardice, cu creșterea debitului cardiac și ameliorarea aprovizionării rinichiului cu sînge. Aceste substanțe nu sînt obișnuit prezentate printre diuretice.

Acțiunea diureticelor saluretice se datorește, în principal, *modificării funcției renale*. Deoarece rinichiul reglează volumul, osmolaritatea și compoziția ionică a lichidului extracelular, perturbarea funcției sale implică modificarea parametrilor de volum și compoziție a lichidelor organismului. Aceasta poate avea consecințe favorabile terapeutic, atunci cînd deplasarea se face de la o stare de dezechilibru către echilibrul homeostatic, cum este cazul cînd diureticele se folosesc pentru *tratamentul edemelor*. Uneori, însă, forțarea diurezei, cu eliminarea unei urini de compoziție diferită de aceea a lichidului extracelular, poate determina *dezechilibrarea balanței hidroelectrolitice și/sau acido-bazice*, ceea ce autolimitează efectul diuretic și generează reacții adverse.

Cea mai mare parte a diureticelor își datoresc efectul *inhibării reabsorbției tubulare a clorurii de sodiu*. Ele interferă, direct sau indirect, cu mecanismele de transport activ al ionilor de sodiu și clor din urina con-



ținută în lumenul nefronilor, prin celulele tubulare, către spațiul peritubular. Având în vedere valoarea mare a procesului de reabsorbție, modificări mici ale acestuia vor afecta considerabil volumul și compoziția urinei.

La nivelul tubului contort proximal se reabsorb circa 70% din cantitatea totală de ioni de sodiu filtrați glomerular. Aici ionii de sodiu trec prin difuziune în interiorul celulelor tubulare, de unde sînt pompați activ în lichidul interstițial. Odată cu cationii de sodiu se reabsorb pasiv anioni de clor, în cantitate echivalentă electrochimic. De asemenea, împreună cu sarea trece din urină în interstițiu cantitatea echivalentă osmotic de molecule de apă. Această reabsorbție izoosmotică face ca urina, care ajunge în porțiunea incipientă a ansei Henlé, să fie izoosmotică cu plasma.

În porțiunea ascendentă a ansei Henlé se reabsorb activ ionii de clor, cei de sodiu urmîndu-i pasiv. Prin acest proces se reabsoarbe circa 25% din sarea filtrată glomerular. În mod caracteristic membrana celulelor tubulare, la acest nivel, este puțin permeabilă pentru apă. Sarea reabsorbită în segmentul medular, adică în prima parte a porțiunii ascendente a ansei Henlé, se concentrează în interstițiul medular, creînd un gradient osmolar corticopapilar. De asemenea, ea pătrunde în porțiunea descendentă, paralelă, a ansei Henlé. În consecință, urina izotonă, de la începutul ansei, se concentrează progresiv către virful acesteia, apoi se diluează progresiv. În segmentul cortical terminal al ansei Henlé, sarea continuînd să treacă în interstițiu cu un minus de apă, urina devine hipotonă. Acest segment de diluție asigură diluarea urinei.

O proporție mică de ioni de sodiu — circa 5% — se reabsorb din tubul contort distal. Simultan cu reabsorbția sodiului, la acest nivel se produce o secreție de ioni de hidrogen și ioni de potasiu. Procesul de secreție al ionilor de potasiu în tubul distal este cu atît mai activ cu cît disponibilul de clorură de sodiu, ajunsă la acest nivel, este mai mare. Reabsorbția distală a sodiului și secreția concomitentă de ioni de hidrogen și ioni de potasiu sînt controlate stimulator de aldosteron, hormon mineral corticoid care favorizează reținerea de sare și pierderea de potasiu și de valențe acide.

Ionii de hidrogen sînt secretați în urină, concomitent cu reabsorbția ionilor de sodiu, și în tubul contort proximal. Aici formarea ionilor de hidrogen în celule este dependentă de carboanhidrază. Sub influența acestei enzime apa și bioxidul de carbon se combină repede, acidul carbonic rezultat disociînd ioni de hidrogen. Ionii de hidrogen ajunși în urină se combină cu ionii bicarbonat, formînd acid carbonic, care se desface în bioxid de carbon (reabsorbit prin difuziune) și apă. Cînd bicarbonatul a fost consumat, ionii de hidrogen se combină cu ionii fosfat și, la epuizarea acestora, cu amoniacul format în celulele tubulare și difuzat în urină; amoniul rezultat se elimină prin urină. În acest fel este posibilă reabsorbția și conservarea în lichidul celular a ionilor de sodiu, sub formă de bicarbonat, cu rol important în reglarea echilibrului acido-bazic.

În tubii colectorî are loc concentrarea urinei, posibilă datorită gradientului osmolar, creat de reabsorbția sării fără apă în segmentul medular al porțiunii ascendente a ansei Henlé. Procesul de concentrare este controlat de hormonul antidiuretic — vasopresina. În condiții de des-



hidratare, acest hormon secretat de retrohipofiză, permeabilizează membrana tubilor colectori la apă. Apa trece înspre interstițiul încărcat cu sare, urina concentrându-se.

Diureticele folosite terapeutic pot inhiba diferitele modalități de reabsorbție a ionilor de sodiu și clor. Astfel, diureticele foarte active — furosemidul, acidul etacrinic — diminuează reabsorbția clorurii de sodiu

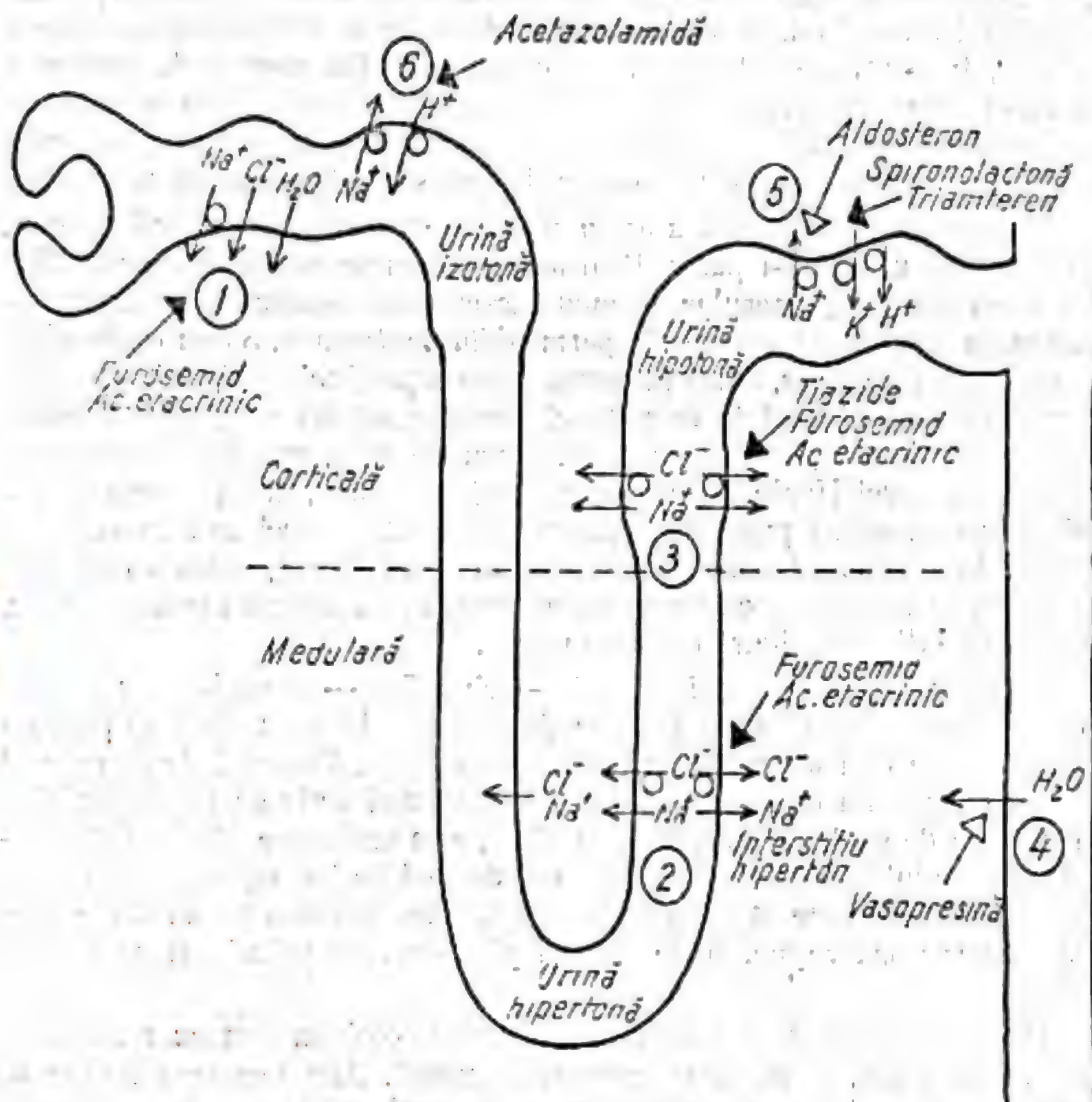


Fig. 50. — Reabsorbția tubulară a ionilor de sodiu și clor, controlul hormonal (vasopresină, aldosteron) și inhibarea prin diuretice:

1 — reabsorbția izoosmotică în tubul contort proximal, inhibată de furosemid și acidul etacrinic; 2 — reabsorbția de sare fără apă în segmentul medular al ansei Henle ascendente, inhibată de furosemid și acidul etacrinic; 3 — reabsorbția de sare fără apă în segmentul cortical (de diluție) al ansei Henle ascendente, inhibată de tiazide, furosemid și acidul etacrinic; 4 — reabsorbția apei fără sare din tubii colectori, stimulată de vasopresină (hormon antidiuretic); 5 — reabsorbția  $\text{Na}^+$  în tubul contort distal, concomitent cu secreția de  $\text{K}^+$  și  $\text{H}^+$ , stimulată de aldosteron și inhibată de spironolactonă și triamteren; 6 — reabsorbția  $\text{Na}^+$  în tubul contort proximal, cu secreția concomitentă de  $\text{H}^+$ , dependentă de carboanhidrază — inhibată de acetazolamidă.

pe întreaga porțiune ascendentă a ansei Henle, împiedicând atât concentrarea cât și diluarea urinei; de asemenea inhibă parțial reabsorbția izoosmotică a sării. Diureticele moderat active — hidroclorotiazida și alte tiazide — micșorează reabsorbția sării din segmentul terminal, cortical al

porțiunii ascendente a ansei Henlé, inhibind procesul de diluție. Așa se explică de ce urina eliminată este concentrată.

Furosemidul, acidul etacrinic și tiazidele cresc kaliureza. Secreția mărită de ioni de potasiu este consecutivă disponibilului ridicat de ioni de sodiu în urina care ajunge în tubul contort distal, ca urmare a inhibării reabsorbției în porțiunile nefronului dinaintea acestuia.

Eliminarea ionilor de clor prin urină este de asemenea crescută, uneori mai mult decât eliminarea celor de sodiu. Pierderea anionilor clor corespunde aproximativ sumei principalilor cationi eliminați (sodiu și potasiu).

O grupă aparte de diuretice acționează ca *antagoniști ai aldosteronului*, fie prin competiție cu acesta, fie prin acțiune contrară. Astfel, *spironolactona*, *triamterenul* și *amiloridul* împiedică reabsorbția ionilor de sodiu și secreția ionilor de potasiu și hidrogen în tubul distal, determinând o eliminare crescută de clorură de sodiu prin urină și reținerea de potasiu în organism. Efectul saluretic este relativ slab, dar devine evident în condiții de hiperaldosteronism. Spre deosebire de furosemid și tiazide, diureticele antialdosteronice *economisesc potasiul*.

Secreția proximală a ionilor de hidrogen și reabsorbția simultană a ionilor de sodiu este interferată de *acetazolamidă* și de alți *inhibitori ai carboanhidrazei*. Micșorarea activității acestei enzime scade disponibilul de ioni de hidrogen și, ca o consecință indirectă, determină reținerea sodiului în urină. Sub influența inhibitorilor de carboanhidrază se produce o creștere modestă a diurezei, urina devine alcalină și poate apărea o acidoză metabolică. Este de asemenea stimulată secreția distală de ioni de potasiu.

*Diureticele osmotice*, de felul *manitolului*, filtrează glomerular, dar nu se reabsorb tubular, reținând apa prin forțe osmotice și provocând o diureză predominant apoasă.

Diureticele pot influența considerabil *echilibrul apei din organism*. Deoarece urina se formează din plasma care filtrează glomerular, creșterea diurezei tinde să scadă trecător volumul plasmatic, cu hemoconcentrație, ridicarea valorii hematocritului, creșterea concentrației proteinelor plasmatic, respectiv a presiunii coloidosmotice și scăderea presiunii hidrostatice intravasculare. Aceasta favorizează trecerea lichidelor dinspre interstițiu înspre plasmă, cu refacerea volemiei, ceea ce permite — în continuare — creșterea diurezei. Așa se explică *mobilizarea edemelor*.

Diureticele disponibile actualmente, variate ca acțiune și mecanism de acțiune, unele foarte active, au făcut necesară stabilirea unei metodologii riguroase de cercetare *preclinică și clinică*.

Studiile efectuate la animalele de laborator, folosind tehnici de *clearance*, micropunctura (care permite colectarea de eșantioane de urină direct din nefron) și tehnici de *stop-flow* (prin care se obțin eșantioane de urină provenită din diferite porțiuni ale nefronului) furnizează date importante privind locul și mecanismul de acțiune.

*Cercetările de farmacologie umană* urmăresc cuantificarea acțiunii diuretice, precizarea locului și mecanismului de acțiune, stabilirea riscului eventual de reacții adverse, ca și determinarea unor parametri farmacocinetici.





*Cuantificarea acțiunii diuretice* constă în stabilirea intensității de acțiune, respectiv a valorii răspunsului maximal, și a potenței, adică a gamei de doze eficiente. Pentru aceasta se măsoară fie pierderea în greutate și volumul urinei, care arată eliminarea apei, fie răspunsul natriuretic. Furosemidul s-a dovedit un natriuretic foarte activ, natriureza maximală fiind de circa 42 mEq/minut. În cazul tiazidelor, mai puțin active, valoarea natriurezei maximele nu depășește 20 mEq/minut. Pentru diureticele antialdosteronice, valoarea natriurezei maximele este mai mică. Un același diuretic poate avea intensitate de acțiune deosebită referitor la eliminarea sării și la eliminarea apei; de exemplu, tiazidele cresc mult natriureza, dar mai puțin volumul urinei (deoarece inhibă procesul de diluare). Gama dozelor active de furosemid este mult mai largă decât cea a tiazidelor; curba doză-efect este abruptă pentru furosemid și plată pentru tiazide. Potența diferitelor diuretice tiazidice variază între 1 mg (pentru politiazidă) și 500 mg (pentru clorotiazidă), ca unitate de doză, dar intensitatea lor de acțiune este egală.

Măsurarea eliminării de potasiu, clor și bicarbonat, a acidității titrabile, a creatininemiei, a osmolarității urinei furnizează informații importante pentru uzul terapeutic și permit aproximarea mecanismului de acțiune.

Măsurarea raportului Na/K în urină dă informații asupra riscului de dezechilibru al homeostaziei potasiului. Creșterea acestui raport peste valoarea fiziologică sugerează intervenția unui mecanism antialdosteronic.

*Mecanismul de acțiune* se investighează, îndeosebi, prin urmărirea modificării unor clearance-uri sub influența diureticelor. Stabilirea relației între filtrarea glomerulară (măsurată prin clearance-ul inulinei și clearance-ul creatininei endogene) și eliminarea urinară a apei sau a diferiților ioni, permite aprecierea proporției excretate din filtratul glomerular. Calcularea valorii procentuale a natriurezei maximele, relativ la sodiul filtrat, pentru furosemid și acidul etacrinic, de exemplu, arată o proporție de 30%, ceea ce sugerează că aceste diuretice, cu acțiune intensă, interferează și reabsorbția izoosmotică proximală (responsabilă de reabsorbția majorității sodiului).

Capacitatea de diluare și concentrare poate fi evaluată prin măsurarea producerii apei libere (fără solviți) de către rinichi. Se consideră că producția apei libere este pozitivă atunci când urina este diluată. Apa liberă pozitivă exprimă capacitatea de diluare în condiții de hiperhidratare. Ea se calculează scăzând din volumul urinei valoarea clearance-ului osmolar (care se referă la concentrația tuturor solviților activi osmotici). Apa liberă pozitivă reprezintă cantitatea de apă distilată care ar trebui adăugată urinei izoosmotice cu plasma, pentru ca aceasta să devină urina hipotonă eliminată după ingestia excesivă de lichide. Producția apei libere este negativă atunci când urina este concentrată. Apa liberă negativă exprimă capacitatea de concentrare în condiții de hidropenie. Ea reprezintă cantitatea de apă distilată care trebuie scăzută din urina izoosmotică pentru ca aceasta să devină urina hipertonică eliminată după restricția de apă.

Modificarea producției apei libere de către diuretice arată acțiunea la nivelul porțiunii ascendente a ansei Henlé. Tiazidele, furosemidul și acidul etacrinic scad apa liberă pozitivă, adică împiedică procesul de diluare,





acționând prin inhibarea reabsorbției sării fără apă din segmentul cortical, de diluție. În plus furosemidul și acidul etacrinic scad apa liberă negativă, adică împiedică concentrarea urinei. Aceasta arată inhibarea reabsorbției clorurii de sodiu fără apă, din segmentul medular al ansei Henlé, proces care asigură concentrarea sării în interstițiu, determinantă pentru reabsorbția apei libere din tubii colectori, respectiv pentru concentrare.

Diureticele sînt indicate pentru tratamentul edemelor: în insuficiența cardiacă, ciroze, sindromul nefrotic, insuficiența renală cronică, în sarcină. De asemenea pot fi utile în faza precoce a insuficienței renale acute și în unele intoxicații medicamentoase.

În insuficiența cardiacă diureticele se asociază, de regulă, medicației tonicardiac. În insuficiența dreaptă efectul este spectaculos, diureza putînd crește pînă la 5 l sau mai mult în 24 ore, cu uscarea edemelor în decurs de cîteva zile. În insuficiența stîngă diureticele pot fi utile chiar în formele incipiente, unde mici creșteri ale diurezei descongestionează plămîinii, ușurează starea bolnavilor, le cresc capacitatea de efort și evită dezvoltarea edemului pulmonar. Utilitatea pentru profilaxia și tratamentul dispneei paroxistice nocturne și a edemului pulmonar este evidentă. În edemul pulmonar acut, în afară de tonicardiac, se injectează intravenos furosemid, care acționează intens și rapid. În edemele cardiace refractare, însoțite de hipokaliemie, se recomandă asocierea la tiazide sau furosemid a unui diuretic antialdosteronic. La bolnavii cu sindrom nefrotic și diureză redusă sau cu edeme mari, diureticele pot fi deosebit de utile, deși efectul lor este în general slab. La cirozicii cu ascită și edeme folosirea diureticelor (îndeosebi un diuretic tiazidic în asociație cu spironolactonă sau triamteren) este oportună, cu condiția ca diureza să nu fie forțată excesiv.

Diureticele au *proprietăți antihipertensive*, care sînt probabil consecința pierderii de apă și ioni de sodiu. Efectul antihipertensiv, larg folosit terapeutic, este prezentat în cadrul medicației antihipertensive.

Majoritatea *reacțiilor adverse* produse de diuretice se datoresc eliminării excesive de electroliți și apă. Urina abundentă eliminată, cu o compoziție diferită de aceea a lichidului extracelular, poate determina apariția de dezechilibre ale homeostaziei ionice, acido-bazice și lichidiene. Acestea pot fi evitate, în mare parte, prin folosirea judicioasă a medicației diuretice, eventual prin administrarea intermitentă, atunci cînd tratamentul este prelungit.

*Pierderea acută de sodiu* poate apărea în urma unei salureze abundente, provocată de diuretice cu acțiune intensă la bolnavii cu regim hiposodat strict. Ea se caracterizează prin somnolență, chiar letargie, hipotensiune, turgor scăzut, natriemie normală, uneori valori crescute ale ureei și creatininei serice. Pentru corectare este necesară liberalizarea dietei, eventual suplimentarea de clorură de sodiu (la nevoie intravenos). *Pierderea cronică de sodiu* prin tratament diuretic prelungit, la bolnavii cu dietă restrictivă, duce la hiponatriemie, cu somnolență și hipotensiune. În acest caz este necesară suplimentarea clorurii de sodiu, în funcție de valoarea deficitului de sodiu. *Hiponatriemia cronică de diluție* poate apărea la cardiaccii cu edeme cronice, care beau apă multă, au o diureză apoasă deficitară și sînt tratați cu saluretice (mai ales tiazide). Tratamentul constă



în reducerea aportului de apă (500 ml/zi), întreruperea medicației diuretice, eventual administrarea de manitol și glucocorticoizi.

Pierderea excesivă de ioni de potasiu și hidrogen sub influența tia-zidelor, furosemidului sau acidului etacrinic duce la *hipokaliemie și alcaloză*. Aceasta se datorește, în principal, excesului de ioni de sodiu în urina tubulară, cu stimularea consecutivă a secreției de ioni de potasiu și ioni de hidrogen. Ca factor favorizant poate interveni hiperaldosteronismul, secundar reducerii prin diuretice a volumului plasmatic. Hipokaliemia este mai frecventă la începutul tratamentului (când răspunsul diuretic este abundent și restricția dietetică severă) și în cazul tratamentului diuretic prelungit. Ea este favorizată de malnutriție (de exemplu la cirotici), diareea cronică și administrarea concomitentă de purgative, de substanțele cu acțiune de tip mineralcorticoid (de exemplu carbenoxolona), de diabet și insuficiența renală. Semnele clinice — slăbiciune musculară, parestezii, hiporeflexie, somnolență, anorexie, greață, constipație, aritmii ectopice, modificări electrocardiografice caracteristice (segment *ST* depri-mat, undă *T* aplatizată sau inversată, undă *U* accentuată), mai rar afec-tarea rinichiului (deficit de concentrare, diminuarea filtrării glomerulare) — apar când se produce o scădere a potasiului total din organism. Hipokaliemia este îndeosebi periculoasă la cirotici, unde poate contribui la de-clanșarea comei hepatice. De asemenea crește toxicitatea cardiacă a digi-talicelor (risc de aritmii ectopice severe), favorizează șocul postoperator și accidente toxice prin curarizante (potențare). Pentru prevenirea sau corectarea deficitului de potasiu este necesară creșterea aportului alimen-tar de săruri de potasiu (fructe și legume, ca atare sau sub formă de sucuri, ouă). La nevoie se face suplimentare medicamentoasă de clorură de potasiu, care se administrează oral — 2—3 g sau 25—40 mEq/zi — sub formă de comprimate efervescente sau dizolvată în sirop. Clorura de potasiu trebuie ingerată după încetarea efectului diuretic, de preferință în zilele de pauză a medicației diuretice. Uneori este avantajoasă asocierea diureticelor antialdosteronice, care favorizează reținerea de potasiu. Atît sărurile de potasiu cît și diureticele antialdosteronice trebuie evitate la bolnavii cu insuficiență renală, din cauza riscului creșterii excesive a ka-liemiei.

Diureticele antialdosteronice pot fi cauză de *hiperkaliemie*. Riscul este mare cînd asemenea diuretice se asociază între ele, cînd se administrează concomitent clorură de potasiu și la bolnavii cu insuficiență renală. Simptomele de hiperkaliemie sînt: slăbiciune, parestezii, hiporeflexie și, în cazurile severe, bradicardie, hipotensiune, chiar fibrilație ventriculară și oprirea inimii; manifestările electrocardiografice caracteristice constau în unde *T* înalte, unde *P* joase, complexe *QRS* largi. Tratamentul se face cu bicarbonat de sodiu, glucoză și insulină, gluconat de calciu; în situa-țiile extreme se recurge la hemodializă.

*Hipocloremia cu alcaloză*, care apare uneori sub tratament diuretic, se explică prin pierderea în exces de ioni de clor. Hipocloremia reprezintă un factor de autolimitare a efectului diuretic. Pentru corectare se admi-nistrează clorură de amoniu sau clorură de calciu.

*Homeostazia calcică* poate fi tulburată prin unele diuretice. Astfel tia-zidele diminuează calciuria, agravînd manifestările de hiperparatiroidie. Invers, furosemidul, acidul etacrinic și triamterenul cresc eliminarea de



calciu, putînd provoca — mai ales la bătrîni — negativarea balanței calciului.

Deoarece mișcarea lichidiană provocată de diuretice nu este de tip fiziologic, folosirea abuzivă a acestora creează un dezechilibru manifest între cantitatea de apă mobilizată din țesuturi și cea eliminată urinar. Se produce *deshidratare*, cu contracția excesivă a volumului plasmatic, scăderea presiunii arteriale și venoase, tahicardie; filtrarea glomerulară diminuează, azotemia și creatininemia tind să crească. Această *insuficiență renală funcțională* împiedică efectul diuretic și poate agrava starea bolnavilor renali.

În cazul diureticelor osmotice supradozarea provoacă mărirea excesivă a volemiei, cu supraîncărcarea circulației și tulburări hemodinamice consecutive.

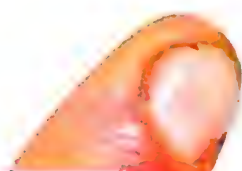
Tiazidele, furosemidul, acidul etacrinic favorizează reținerea acidului uric în organism, împiedicînd — prin competiție — secreția tubulară a acestui catabolit. Ele pot provoca hiperuricemie, chiar gută (se administrează probenecid sau alopurinol). O altă tulburare metabolică, produsă de tiazide și mai puțin de furosemid, constă în scăderea toleranței la glucoză și *hiperglicemie*, de regulă reversibile. Diabetul latent poate deveni manifest, iar diabetul manifest se agravează. Mecanismul acestui efect nedorit nu este precizat; el a fost pus pe seama inhibării secreției de insulină, favorizării glicogenolizei hepatice și împiedicării utilizării periferice a glucozei. Diureticele antialdosteronice nu au proprietăți hiperglicemiante. În ultimii ani a fost semnalată o tendință de *creștere a lipoproteinelor și colesterolului* din sînge, în condițiile tratamentului îndelungat cu tiazide sau furosemid.

Principalele diuretice saluretice, utilizate actualmente pentru tratamentul edemelor, sînt tiazidele și alți compuși asemănători, furosemidul și acidul etacrinic, spironolactona, triamterenul și alte diuretice antialdosteronice. Aminofilina, care acționează în principal prin creșterea circulației renale, este puțin activă și limitat folosită. Manitolul, care acționează diuretic osmotice, are indicații diferite de cele ale diureticelor saluretice. Diureticele mercuriale, deși foarte active, nu mai sînt practic folosite din cauza toxicității mari și a ineficienței în administrare orală. De asemenea acetazolamida (inhibitor de carboanhidrază) nu mai este utilizată ca diuretic, deoarece efectul este slab, se autolimitează repede și riscul dezechilibrelor electrolitice și acido-bazice este comparativ mare.

#### 14.1. TIAZIDELE ȘI ALTE DIURETICE CU ACȚIUNE DE INTENSITATE MEDIE

Tiazidele, sau mai exact *sulfonamidele benzotiadiazinice*, ca și alte cîteva sulfonamide heterociclice, sînt diuretice cu *acțiune de intensitate moderată, relativ durabilă*. Ele provoacă eliminarea unei urini cu volum mare, *concentrată*, conținînd cantități sporite de ioni de sodiu, clor, potasiu și magneziu, dar relativ săracă în calciu. La dozele mari urina devine alcalină. Efectul se menține 8—24 ore (după compus).

La omul normal, pentru o doză unică maximală, efectul de vîrf se traduce prin creșterea volumului urinei de la 1 ml (valoarea martor) la





3 ml/minut și a natriurezei de la 50 mEq la 150 mEq/l. Creșterea eliminării clorului corespunde aproximativ celei a sodiului. Eliminarea de potasiu se ridică de la 15 mEq la 25 mEq/l, iar cea de bicarbonat de la 1 mEq la 25 mEq/l. Efectul diuretic diminuează mult dacă filtrarea glomerulară este redusă (sub 25 ml/minut).

Tiazidele acționează *inhibind reabsorbția sodiului din segmentul de diluție al ansei Henlé*, dovadă că scade apa liberă pozitivă. De asemenea *stimulează secreția distală de potasiu*, fenomen pregnant în condiții acute. Dozele mari pot inhiba carboanhidraza, ceea ce explică alcalinizarea urinei.

Diureticele tiazidice și înrudite se absorb repede din intestin, efectul dezvoltându-se după circa o oră de la administrarea orală. Se distribuie uniform în spațiul extracelular. Trec prin bariera placentară. Măsura în care se leagă de proteinele plasmatice și timpul de înjumătățire variază cu compusul. Eliminarea se face renal, prin filtrare glomerulară și secreție tubulară proximală, în majoritate sub formă neschimbată. În general, compușii mai puțin solubili — cum sînt ciclopentiazida, clorotiazida și hidroclorotiazida — se elimină relativ repede prin rinichi, efectul menținându-se 8—12 ore, pe cînd compușii mai liposolubili — cum sînt politiazida, ciclotiazida, meticlotiazida — se distribuie mai larg în țesuturi, se elimină mai lent și au un efect durabil — circa 24 de ore.

Tiazidele sînt *larg folosite pentru tratamentul retenției hidrosaline moderate* din insuficiența cardiacă cronică, ciroză, boli renale cronice. De asemenea sînt indicate ca *antihipertensive*. Alte indicații, mai puțin importante, sînt: diabetul insipid (tiazidele concentrează urina) și hiper calciuria idiopatică, ca și calculoza urinară calcică recurentă (scad eliminarea ionilor de calciu).

Dozele mari sau tratamentul prelungit pot provoca *hipokaliemie*, mai rar alcaloză hipocloremică și hiponatriemie. Alte tulburări metabolice posibile sînt *hiperglicemia*, *hiperlipoproteinemia* și *hiperuricemia*. *Insuficiența renală și insuficiența hepatică pot fi agravate*, secundar dezechilibrului electrolitic și lichidian. S-au semnalat cîteva cazuri de hiper calcemie cu hipofosfatemie (se face diagnosticul diferențial cu hiperparatiroidismul). La un număr mic de persoane au fost descrise fenomene de intoleranță, manifestate prin erupții cutanate, purpură, fotosensibilizarea, deprimarea hematopoiezei, vasculită necrozantă.

Insuficiența renală gravă, alergia și intoleranța la tiazide, sarcina (s-au semnalat tulburări hematologice la nou-născuți și la mame) sînt contraindicații absolute. Diabetul, hiperuricemia, guta sînt contraindicații relative. Este necesară prudență la bolnavii cu insuficiență renală moderată, la cirotici și la cardiaci (risc de aritmii).

Există un număr mare de diuretice tiazidice și înrudite cu efecte practice similare. Puterea natriuretică este asemănătoare. Diferențele se referă la potență (doza eficientă), la durata de acțiune și, în mică măsură, la pierderea de potasiu.

Hidroclorotiazida (*hydrochlorotiazide*, *esidrex*, *nefrix*) este diureticul tiazidic cel mai larg folosit. Diureza începe să crească după o oră de la administrarea orală, este maximă la 2—4 ore și se menține 8—12 ore. Principalii parametri farmacocinetici sînt: disponibilitatea după administrare orală — 71%, proporția de legare de proteinele plasmatice — 64%,

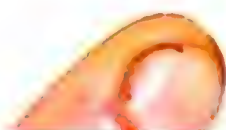
TABELUL LIII

**PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE IMPORTANTE ALE  
PRINCIPALELOR DIURETICE**

| Diureticul             | Acțiune<br>natri-<br>uretică<br>(excre-<br>ție<br>%<br>din<br>sodiul<br>filtrat)        | Efectul              |             | Kali-<br>ureza | Clearance-<br>uri              |                                | Mecanism<br>de acțiune   |
|------------------------|---|----------------------|-------------|----------------|--------------------------------|--------------------------------|--|
|                        |   | Începe               | durează     |                | apă<br>liberă<br>poziti-<br>vă | apă<br>liberă<br>nega-<br>tivă |  |
| Furosemid              | 15—30%  | p.o.<br>20—60<br>min | 4—6 ore     |                |                                |                                | inhibă reabsorbția<br>$\text{Na}^+$ în porțiunea<br>ascendentă a ansei<br>Henlé și în seg-<br>mentul de diluție<br>(împiedică concen-<br>trarea și diluarea<br>urinei);<br>inhibă parțial reab-<br>sorbția izoosmotică<br>în tubul contort<br>proximal (?) |
|                        |   | i.v.<br>5 min        | 2—5 ore     | ↑              | ↓                              | ↓                              |  |
| Acid eta-<br>crinic    |   | p.o.<br>30 min       | 6 ore       |                |                                |                                |  |
|                        |   | i.v. 5<br>min        | 2 ore       |                |                                |                                |  |
| Hidroclo-<br>rotiazidă | 5—10%   | 1 oră                | 12 ore      | ↑              | —                              | ↓                              | inhibă reabsorbția<br>sodiului în seg-<br>mentul de diluție  |
| Spiro-<br>nolactonă    | funcție de cantitatea de<br>aldosteron, în general<br>efect moderat, lent și<br>durabil |                      |             | ↓              | —                              | —                              | antagonizează com-<br>petitiv aldosteronul<br>— împiedică reab-<br>sorbția $\text{Na}^+$ prin<br>schimb cu $\text{H}^+$ și<br>$\text{K}^+$ în tubul con-<br>tort distal  |
| Triamteren             | 1—3%  | 2 ore                | 7—10<br>ore | ↓              | —                              | —                              | are acțiune con-<br>trară aldosteronu-<br>lui — împiedică<br>reabsorbția $\text{Na}^+$<br>prin schimb cu $\text{H}^+$<br>și $\text{K}^+$ în tubul<br>contort distal  |
| Amilorid               | 1—3%  | 2 ore                | 24 ore      | ↓              | —                              | —                              |  |

volumul de distribuție — 0,83 l/kg, clearance-ul — 4,9 ml/minut și kg, timpul de înjumătățire — 2,5 ore (mai mult în insuficiența cardiacă). Doza utilă este de 25—50 mg de 1—2 ori/zi. Când este folosită ca diuretic se administrează la început zilnic, apoi intermitent, câte 3 zile/săptămână.

Butizida (butizide, buthiazide, eunerphan, nefrix) are proprietăți si-  
milare hidroclorotiazidei. Durata efectului este de 8—12 ore. Potența (ca





natriuretic) este de circa 10 ori mai mare decât cea a hidroclorotiazidei, dozele utile fiind mai mici — 5—15 mg/zi, 2—3 zile în fiecare săptămână.

Ciclopentiazida (*cyclopenthiazide*, *navidrex*) are efect asemănător, de aceeași durată, dar doza utilă este mai mică — 0,25—1 mg/zi.

Meticlotiazida (*methyclothiazide*, *enduron*, *tiazidil*) acționează timp de 12—24 ore. Se administrează în doze de 2,5—10 mg/zi.

Ciclotiazida (*cyclothiazide*, *anhydron*) și politiazida (*polythiazide*, *renese*) sînt diuretice tiazidice cu efect prelungit — peste 24 de ore. Dozele utile sînt de 1—6 mg/zi.

TABELUL LIV

PRINCIPALELE DIURETICE TIAZIDICE ȘI ÎNRUDITE, DURATA EFECTULUI ȘI DOZELE UZUALE (compușii notați cu asterix(\*) nu au structură tiazidică)

| Diureticul                  |                        | Durata<br>efectului<br>(ore) | Doza terapeutică<br>uzuală (pentru<br>efectul diuretic) |
|-----------------------------|------------------------|------------------------------|---|
| Denumirea<br>internațională | Denumire<br>comercială |                              |   |
| Benzothiazide               | favone                 | 12—18                        | 50—100 mg odată/zi                                      |
| Butizide                    | eunerphan, ufrix       | 8—12                         | 5—15 mg odată/zi  |
| Chlorothiazide              | diurilix, saluric      | 6—12                         | 500 mg de 2 ori/zi                                      |
| Chlorthalidone*             | hygroton               | 24                           | 100 mg odată/zi sau la<br>2 zile                        |
| Clopamide*                  | brinaldix              | 24                           | 20—60 mg odată/zi                                       |
| Clorexolone*                | flonatril              | 48                           | 25—100 mg odată/zi sau<br>la 2 zile                     |
| Cyclopenthiazide            | navidrex               | 8—12                         | 0,5—1 mg odată/zi                                       |
| Cyclothiazide               | anhydron               | 24—36                        | 1—6 mg odată/zi   |
| Hydrochlorothiazide         | esidrex, nefrix        | 8—12                         | 25—50 mg odată sau de<br>2 ori/zi                       |
| Hydroflumethiazide          | hydrenox, leodrine     | 18                           | 25—100 mg odată/zi                                      |
| Methyclothiazide            | enduron, tiazidil      | 12—24                        | 2,5—10 mg odată/zi                                      |
| Metalazone                  | zaroxolyn              | 12—24                        | 5—20 mg odată/zi  |
| Polythiazide                | nephрил, renese        | 24—48                        | 0,5—4 mg odată/zi sau<br>la 2 zile                      |
| Quinethazone                | aquamox, hydromox      | 18—24                        | 50—100 mg odată/zi                                      |

Clortalidona (chlorthalidone, hygroton), clorexolona (chlorexolone, flo-natril), quinetazona (quinethazone, aquamox, hydromox), metolazona (metolazone, zaroxolyn) și clopamida (clopamide, brinaldix) sînt sul-fonamide heterociclice diferite structural de tiazide, dar foarte asemănă-

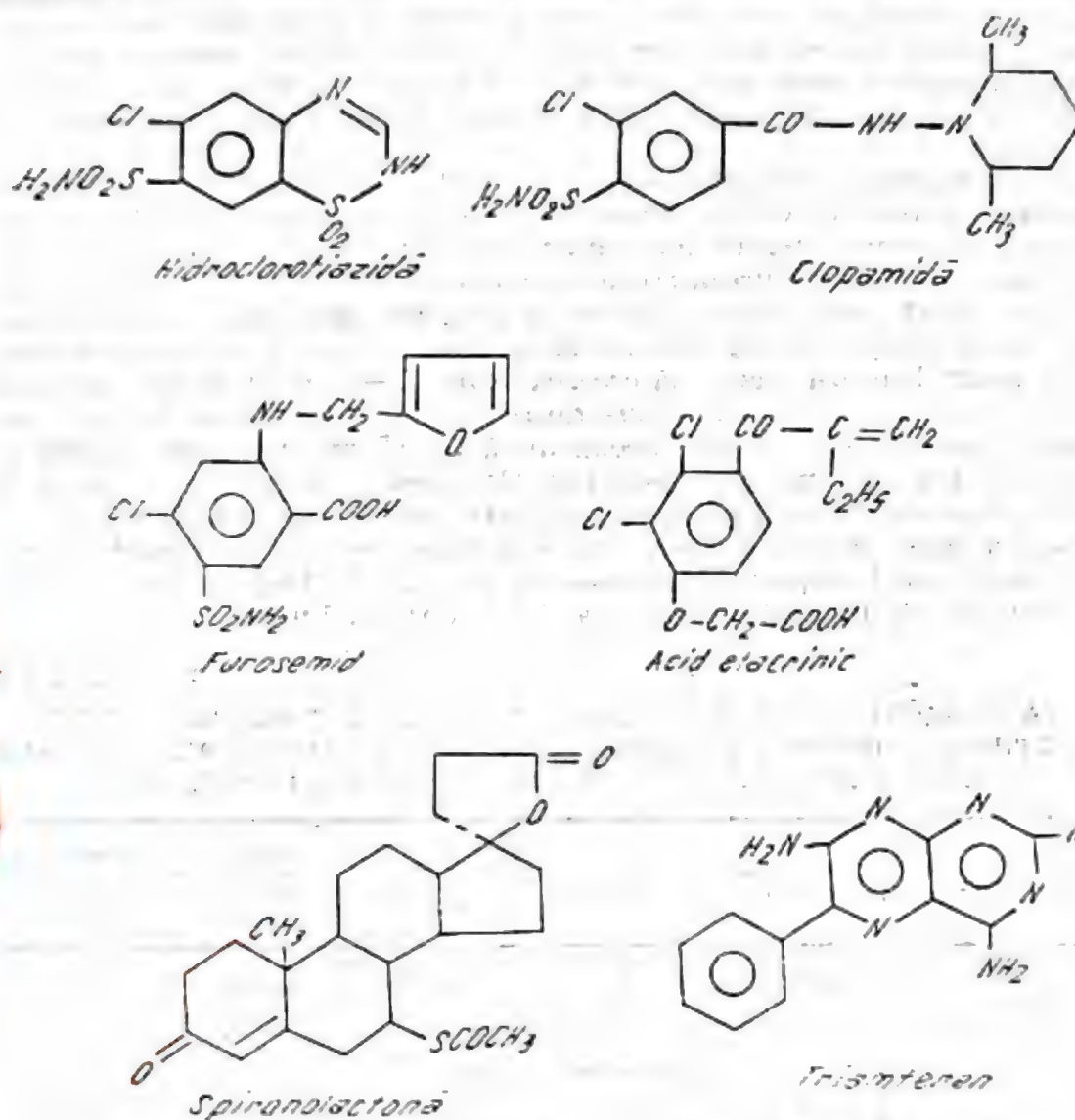


Fig. 51. — Structura chimică a unor medicamente diuretice.

toare farmacodinamic cu acestea. Caracteristica lor principală este durata relativ lungă de acțiune — 24 de ore sau mai mult — ceea ce este probabil avantajos, mai ales cînd sînt folosite ca antihipertensive.

#### 14.2. FUROSEMIDUL, ACIDUL ETACRINIC ȘI ALTE DIURETICE CU ACȚIUNE INTENSĂ

În această grupă sînt cuprinse cîteva medicamente cu structuri chimice variate, care au efect diuretic intens, rapid și de durată relativ scurtă, într-o gamă largă de doze. Ele inhibă reabsorbția clorurilor de so-



diu pe o întindere mare a nefronului, interesînd reabsorbția izoosmotică proximală și, mai ales, reabsorbția în întreaga porțiune ascendentă a ansei Henlé, de unde denumirea de *diuretice de ansă*.

Furosemidul (*furosemide*, *furantril*, *lasilix*, *lasix*), un derivat sulfonamidic al acidului furfuril-antranilic, provoacă eliminarea unui *volum mare de urină izotonă* sau ușor hipotonă, cu o cantitate crescută de ioni de sodiu, potasiu, clor (ceva mai mult decît sodiu), calciu și magneziu; reacția urinei este acidă, cantitatea de ioni de hidrogen și amoniu este mare.

Doza terapeutică obișnuită — 40 mg oral — administrată la persoane sănătoase, în condiții de hidratare normală, mărește de peste 5 ori volumul de urină, cantitatea de ioni de sodiu și cea de ioni de clor, eliminați în decurs de 4 ore; kaliureza crește de circa 2,5 ori. În prezența edemelor, o singură doză poate ridica diureza la 10 l, sau mai mult, și natriureza la 250—500 mEq. Mărirea diurezei se produce repede și se menține timp relativ scurt. Diureza începe să crească după 20—60 minute, este maximă la 2—3 ore și se menține 4—6 ore după administrarea orală. În cazul injectării intravenoase efectul începe după 3—15 minute, este maxim la 15—30 minute și se menține 2—5 ore. Creșterea diurezei este evidentă și în condițiile unei filtrări glomerulare foarte scăzute — sub 15 ml. Curba doză-efect este abruptă și are o întindere mare, ceea ce corespunde gamei largi de doze utilizabile terapeutic — de la 20 mg la 1—2 g. Bolnavii care nu răspund la o doză mică pot fi reactivi la doza mai mare.

TABELUL LV

CITEVA CARACTERISTICI IMPORTANTE TERAPEUTICE ALE DIURETICELOR CU ACȚIUNE MODERATĂ (HIDROCLOROTIAZIDĂ ȘI ALTE TIAZIDE) ȘI ALE CELOR CU ACȚIUNE INTENSĂ (FUROSEMID, ACID ETACRINIC)

| Diureticul                  | Intensitate acțiune | Cinetica efectului | Gamă doze utilizate | Activitate cînd filtrarea glomerulară este mică | Risc dezechilibru hidroelectrolitic |
|-----------------------------|---------------------|--------------------|---------------------|---|-------------------------------------|
| Diuretice tiazidice         | moderată            | lent și durabil    | îngustă             | ineficace                                       | moderat                             |
| Furosemid și acid etacrinic | mare                | rapid și scurt     | largă               | eficace   | relativ mare                        |

Furosemidul acționează în principal în porțiunea ascendentă a ansei Henlé. Se produce inhibarea reabsorbției active de clor și a reabsorbției de sodiu fără apă, în segmentul medular și în cel cortical. Consecutiv este interferat atât procesul de concentrare cît și cel de diluare a urinei, dovadă scăderea apei libere negative în condiții de hidropenie și a apei libere pozitive în condiții de hiperhidratare. În plus este probabilă inhibarea reabsorbției izoosmotice a sării în tubul contort proximal, care explică plafonul înalt al natriurezei maxime — 15—30% din ioni de sodiu filtrați. Pierderea de potasiu și acidifierea urinei se datoresc stimulării se-

creșterii distale de ioni de potasiu și ioni de hidrogen, prin disponibilul mai mare de sare la acest nivel.

Furosemidul se absoarbe repede din tubul digestiv, cu o disponibilitate medie de 63%. Concentrația sanguină este maximă la circa o oră de la ingestie. Se leagă în proporție de 96% de proteinele plasmatică. Distribuția se face în lichidul extracelular (molecula acidă, puțin liposolubilă, trece greu prin membrana celulară), într-un volum de 0,11 l/kg. Se elimină repede, predominant renal (74%), prin filtrarea glomerulară și secreția tubulară a moleculelor, în majoritate nemodificate. Circa 1/4 din medicament se elimină prin scaun. Clearance-ul este de 2,2 ml/minut și kg, iar timpul de înjumătățire este de aproximativ 50 de minute. La bolnavii cu insuficiență renală scade proporția de legare de proteinele plasmatică și crește timpul de înjumătățire.

Furosemidul se administrează obișnuit pe cale orală. Tratamentul se începe cu 20 mg/zi, crescând până la cel mult 240 mg/zi (în 1—2 prize); doza eficientă curentă este de 40—80 mg. În insuficiența renală sînt uneori necesare doze mai mari — 500 mg chiar 1 g/zi. În cazurile grave sau în urgențe diureticul se injectează intravenos, 20—40 mg (în 2 minute), repetînd la nevoie — la fiecare 3 ore — și mărînd progresiv doza pînă la cel mult 240 mg; obișnuit sînt suficiente 40—120 mg (în 1—2 injecții). Dozele mari necesare în insuficiența renală trebuie injectate cu prudență și lent (4 mg/minut). Odată ce devine posibil se trece la administrarea pe cale orală. În general, folosirea de doze mari impune controlul debitului urinar și al electrolitilor și corectarea eventualelor dezechilibre.

Furosemidul este indicat în toate tipurile de edeme: în insuficiența cardiacă, la cirotici, la renali. Este de ales în edemele grave și în cazurile rezistente la tiazide. Ca și celelalte diuretice de acest tip, este activ și în condițiile unei filtrări glomerulare reduse, în cazurile severe de insuficiență cardiacă și în insuficiența renală. Poate fi util în insuficiența renală cronică și în cazuri selecționate de oligurie în stadiul precoce al insuficienței renale acute. O altă indicație este edemul pulmonar acut, unde furosemidul — injectat intravenos — contribuie la îmbunătățirea condiției hemodinamice și la degajarea plămînilor; efectul favorabil se datorește scăderii volemiei, respectiv micșorării întoarcerii venoase la inima dreaptă, ceea ce duce la diminuarea debitului-bătaie al ventriculului drept. Prin mobilizarea activă a apei din țesuturi, diureticul poate contribui la îmbunătățirea stării clinice a bolnavilor cu edem cerebral. În intoxicațiile acute medicamentoase se recomandă furosemidul pentru a crește eliminarea toxicului.

Diureticul poate produce dezechilibre la nivelul electrolitilor, apei și al balanței acido-bazice. Riscul este mai mare decît pentru tiazide, considerînd acțiunea intensă și posibilitatea folosirii de doze mari. Se pot produce: deficit de sodiu marcat, hipokaliemie fără sau cu alcaloză (mai frecventă la cirotici și la cardiaci). Tratamentul prelungit cu doze mari, sau însoțit de o dietă prea strictă, poate determina deshidratare și hiperazotemie. Alte reacții adverse, independente de acțiunea diuretică, sînt hiperuricemia (relativ frecventă, dar foarte rar cauză de gută), hiperglicemia și agravarea diabetului (riscul este mai mic decît pentru tiazide), hiperlipoproteinemia, tulburările digestive (rar). S-au semnalat cazuri rare de



nefrită interstițială (probabil alergică), erupții cutanate (foarte rar erupții buloase), leucopenie, trombocitopenie. O complicație de excepție, dar severă, este surditatea, trecătoare sau definitivă; riscul este crescut pentru dozele mari, administrate la bolnavii cu insuficiență renală.

Furosemidul trebuie folosit cu grijă, mai ales când se administrează doze mari sau în prezența unor factori de risc. Este necesar controlul electroliților, ureei și creatininei în ser, trebuie urmărite semnele de depleție de volum. Hipokaliemia, stările de hipovolemie sau deshidratare, ciroza decompensată în stadiu precomatos, intoxicația digitalică reprezintă contraindicații. Utilizarea în insuficiența cardiacă gravă, la diabetici, la gușoși, în prezența unui obstacol pe căile urinare și în primul trimestru de sarcină impune prudență.

Furosemidul nu trebuie asociat cu antibioticele aminoglicozidice (risc crescut de oto- și nefrotoxicitate) și cu cefaloridina (risc de nefrotoxicitate). Indometacina poate inhiba efectul diuretic. Bolnavii care primesc preparate de litiu trebuie supravegheați, deoarece sub influența diureticului litemia poate crește. Furosemidul nu se amestecă cu alte medicamente în aceeași seringă (poate precipita prin acidifierea soluției).

Bumetanida (*bumetanide, burinex, lixil*) este o sulfonamidă heterociclică, asemănătoare clinic și farmacodinamic cu furosemidul. Are aceeași intensitate și durată de acțiune, dar potența este mai mare, doza utilă fiind de 1—3 mg/zi oral sau 0,5—5 mg/zi intravenos.

Acidul etacrinic (*etacrynic acid, edecrin*), un derivat de acid ariloxiacetic fără asemănare structurală cu furosemidul, are proprietăți farmacologice similare acestuia. Acțiunea diuretică este intensă și de scurtă durată, fiind prezentă chiar pentru o filtrare glomerulară redusă. Gama dozelor active este mare. Creșterea diurezei se datorește, în principal, inhibării reabsorbției sării fără apă din porțiunea ascendentă a ansei Henlé.

Acidul etacrinic se absoarbe repede și total din tubul digestiv. Se leagă în proporție mare (90%) de proteinele plasmatică. Timpul de înjumătățire plasmatic este de 30—60 minute. Este în parte metabolizat. Se elimină prin urină (circa 2/3) și prin bilă restul de 1/3.

Se administrează oral, începând cu 50 mg și crescând progresiv până la obținerea efectului dorit, în general fără a depăși 150 mg/zi (în 2 prize): tratamentul de întreținere, folosind obișnuit doze mai mici, se face intermitent — 50—100 mg odată la 2 zile sau 2—4 zile/săptămână. În urgențe — de exemplu în edemul pulmonar acut — se injectează intravenos edecrinat de sodiu 50 mg (0,5—1 mg/kg).

Acidul etacrinic are aceleași indicații ca furosemidul.

Reacțiile adverse sînt asemănătoare celor provocate de furosemid, dar tulburările digestive — anorexie, jenă sau dureri abdominale, disfagie, greață, vomă, diaree, chiar hemoragii intestinale — sînt mai frecvente și uneori severe. Datorită acțiunii intense, riscul dezechilibrelor hidroelectrolitice este relativ mare, inclusiv deficitul acut de sare și contracția volumului plasmatic cu hipotensiune. Acidul etacrinic provoacă rareori surditate trecătoare sau definitivă; nu se asociază cu alte medicamente potențial ototoxice (de exemplu antibiotice aminoglicozidice). Ca și pentru furosemid, folosirea în timpul sarcinii trebuie evitată.



### 14.3. SPIRONOLACTONA, TRIAMTERENUL ȘI ALTE DIURETICE ANTIALDOSTERONICE

Diureticele din această grupă antagonizează prin competiție acțiunea aldosteronului la nivelul tubulului distal sau au acțiune contrară hormonului mineralcorticoid. *Efectul diuretic* este util în caz de *edeme cu hiperaldosteronism secundar*. Spre deosebire de tiazide și furosemid, favorizează reținerea potasiului în organism, de unde denumirea de *diuretice care economisesc potasiul*.

Spironolactona (*spironolactone, aldactone*) este un compus 17-spirolactosteroidic, înrudit chimic cu aldosteronul.

Are acțiune diuretică relativ slabă, natriureza reprezentând sub 5% din filtratul glomerular. Crește eliminarea apei și a clorurii de sodiu. Cantitatea de ioni de potasiu, ioni de hidrogen și ioni de amoniu din urină scade; aciditatea titrabilă este mică, urina este alcalină și conține un plus de bicarbonați. Efectul se instalează lent și este durabil; răspunsul este maxim după 3—4 zile de tratament și se menține 2—3 zile după oprirea acestuia.

Spironolactona acționează ca *antagonist competitiv al aldosteronului* la nivelul receptorilor specifici din celulele tubulare distale. Consecutiv este împiedicată acțiunea mineralcorticoidului, de stimulare a reabsorbției ionilor de sodiu și a secreției de ioni de potasiu și ioni de hidrogen. În mod caracteristic crește raportul  $Na^+/K^+$  în urină, expresie a eliminării crescute a sodiului și a reținerii potasiului în organism. Efectul diuretic este condiționat de prezența aldosteronului, iar intensitatea sa depinde de concentrația hormonului.

Spironolactona, în forma microcristalină utilizată, se absoarbe relativ bine din intestin. Timpul de înjumătățire plasmatic este de 14—24 de ore. Este metabolizată în majoritate în ficat. Parte din metaboliți — canrenona, acidul canrenoic — sînt activi.

Spironolactona se administrează oral, la început 10—50 mg de 4 ori/zi, apoi ca tratament de întreținere, 10—25 mg de 1—4 ori/zi (individualizat).

Indicația principală o reprezintă edemele cu hiperaldosteronism secundar rezistente la alte diuretice (tiazide, furosemid), la cardiaci, dar mai ales la cirofici și în sindromul nefrotic. În aceste condiții spironolactona, asociată hidroclorotiazidei sau furosemidului, provoacă *creșterea diurezei* și *corectează tendința la hipokaliemie* (există preparate care asociază, în același comprimat, un diuretic tiazidic și spironolactona). Hiperaldosteronismul primar, cînd intervenția chirurgicală nu este posibilă, este o altă indicație. S-au semnalat rezultate bune și în diferite situații clinice cînd este necesară creșterea cantității de potasiu din organism: paralizie familială, miastenii gravă, ileus cu hipokaliemie, aritmii ectopice cu hipokaliemie.

Ca efecte nedorite poate provoca *creșterea potasemiei*, periculoasă la bolnavii cu insuficiență renală, ca și scăderea natriemiei (mai ales la cirofici). Alte reacții adverse rare sînt: ginecomastie (la dozele mari), impotență sexuală la bărbați și tulburări menstruale la femei, greață și alte tulburări digestive, somnolență, erupții cutanate. Este contraindicată la



bolnavii cu hiperkaliemie. Nu se asociază cu săruri de potasiu, triamteren și amilorid (alți antagoniști ai aldosteronului). Insuficiența renală acută și insuficiența hepatică gravă sînt alte contraindicații. Este necesară prudență în insuficiența renală cronică, la diabetici, în prezența acidozei — situații în care riscul hiperkaliemiei este crescut; de asemenea, spironolactona trebuie folosită cu prudență, în doze mici, la cirofici.

**Canrenona** (*canrenone, phanurane*), un metabolit activ al spironolactonei, are același efect diuretic și o potență similară. Se administrează oral. Are aceleași indicații și contraindicații.

**Canrenoatul de potasiu** (*canrenoate potassium, aldactone pro injectione, aldadiene, soludactone*) are proprietăți similare spironolactonei, dar poate fi injectat. Se introduce intravenos, în injecții lente sau în perfuzii, 200—800 mg/zi, fiind util în edemele rezistente, cu hiperaldosteronism secundar, în edemul cerebral posttraumatic sau postoperator, în parezele sau ileusul paralytic prin hiperaldosteronism postoperator. Are aceleași reacții adverse și contraindicații ca spironolactona.

**Triamterenul** (*triamterene, dyrenium, dytac, teriam*), un compus pteridinic, are acțiune diuretică asemănătoare spironolactonei. Efectul se instalează în circa 2 ore și se menține 7—10 ore; eficacitatea este maximă după 2—3 zile de tratament.

Ca și spironolactona, triamterenul scade reabsorbția ionilor de sodiu în tubii distali și secundar micșorează secreția concomitentă de ioni de potasiu. Mecanismul este însă diferit: diureticul acționează direct asupra transportului ionic tubular, *antagonizînd aldosteronul printr-o acțiune contrară* și nu prin competiție.

Administrat pe cale orală, se absoarbe parțial din intestin, cu o disponibilitate de 30—70%. Se leagă de proteinele plasmatice în jur de 50%. Este epurat predominant prin biotransformare, metaboliții (dintre care unii activi) eliminîndu-se prin rinichi. Timpul de înjumătățire este ceva mai mare de 2 ore.

Triamterenul se administrează oral, la început 100 mg de 3 ori/zi, crescînd eventual pînă la 600 mg/zi; întreținerea efectului necesită obișnuit 100 mg de 2 ori/zi, odată la 2 zile. Este indicat îndeosebi în edemele și ascita ciroticilor și în edemele nefrotice, asociindu-se tiazidelor sau furosemidului, atunci cînd acestea nu mai sînt eficace din cauza hiperaldosteronismului secundar. Există preparate care cuprind, în aceeași formă farmaceutică, un diuretic tiazidic și triamteren.

Ca reacții adverse poate provoca hiperkaliemie (se controlează potasiul în sînge) și — rareori — creșterea azotemiei, greață, vomă, amețeli, crampe musculare, anemie megaloblastică (mai ales la cirofici). Este contraindicat în prezența hiperkaliemiei și în timpul sarcinii. Trebuie folosit cu prudență la bolnavii cu insuficiență renală. Nu se asociază cu alte diuretice care rețin potasiul; în timpul tratamentului cu triamteren nu se administrează clorură de potasiu.

**Amiloridul** (*amiloride, arumil, midamor, modamide, moduretic*) are proprietăți diuretice asemănătoare spironolactonei și triamterenului. Creșterea diurezei se datorește unei *acțiuni contrare aldosteronului* (ca și pentru triamteren). Efectul se instalează la 2 ore de la administrarea orală și se menține 24 de ore. În cazul administrării repetate efectul este maxim după cîteva zile de tratament.





Se absoarbe parțial din intestin, este epurat prin metabolizare și prin eliminare urinară. Timpul de înjumătățire este de aproximativ 6 ore.

Amiloridul se administrează oral, doza utilă fiind de 5—10 mg pe zi. Este indicat, în asociație cu o tiazidă sau cu furosemid, pentru creșterea efectului diuretic al acestora, în condiții de hiperaldosteronism secundar, și pentru combaterea hipokaliemiei.

Ca reacții adverse au fost semnalate: tulburări gastrointestinale (anorexie, uscăciunea gurii și senzație de sete, greață, vomă, dureri abdominale, constipație sau diaree), slăbiciune, oboseală, hipotensiune ortostatică, parestezii, crampe musculare. Datorită riscului de hiperkaliemie trebuie folosit cu prudență la bolnavii cu insuficiență renală, diabetici, cirofici, în stările de acidoză. Nu se asociază cu spironolactona, triamterenul și sărurile de potasiu. Insuficiența renală gravă și hiperkaliemia contraindică medicamentul. De asemenea nu se administrează la bolnavii cu alergii la amilorid și la acid acetilsalicilic. Folosirea la copii trebuie evitată.

#### 14.4. MANITOLUL ȘI ALTE DIURETICE OSMOTICE

În această grupă sînt cuprinse substanțe care filtrează glomerular și rămîn în urină, unde rețin echivalentul osmotice de apă, provocînd *eliminarea unei cantități mari de apă*. Sarea din urină este ușor crescută, deoarece diminuarea concentrației ionilor de sodiu în lichidul tubular atrage sodiul peritubular către urina diluată.

**Manitolul**, un polialcool derivat de manoză, injectat intravenos, *crește diureza prin mecanism osmotice*.

Este indicat pentru prevenirea anuriei, care poate urma erorilor de transfuzie sanguină, arsurilor, intervențiilor chirurgicale majore, șocului etc. În acest scop se introduce, în perfuzie intravenoasă, 50—200 g substanță, în soluție 5—25%, astfel încît debitul urinar să se mențină în jurul a 100 ml/oră (în condițiile unei hidratări adecvate). Pentru a evita accidente prin supraîncărcare circulatorie la oligurici, se testează în prealabil capacitatea de răspuns a rinichiului, injectînd intravenos, în decurs de 5 minute, o doză-test de 200 mg/kg, adică 140 ml dintr-o soluție 10% pentru un adult de 70 kg; dacă funcția renală este adecvată, volumul urinei trebuie să depășească, 30—40 ml/oră în următoarele 2—3 ore.

Medicamentul este util și în *fazele precoce ale insuficienței renale acute* — poate împiedica evoluția ischemiei renale către necroza tubulară acută, probabil ca urmare a creșterii fluxului sanguin prin medulară și a fluxului bogat de urină diluată prin nefron. De asemenea, este, avantajos, ca tratament imediat, în *intoxicațiile acute* cu substanțe nefrotoxice, ca și în intoxicațiile acute cu alte substanțe care se elimină prin urină (barbiturice, acid acetilsalicilic).

Manitolul crește osmolaritatea plasmei și *mobilizează activ apa din țesuturi* și din alte compartimente lichidiene. Pentru aceasta este indicat în *edemul cerebral*, înaintea intervențiilor pe creier, în criza de *glaucom acut congestiv*, ca și înaintea unor intervenții oftalmologice. Doza utilă este de 1,5—2 g/kg, în soluție 10—25%, introduse în decurs de 30—60 minute.





Manitolul în exces provoacă expansiunea lichidului extracelular, creșterea volemiei și *supraîncărcare circulatorie*. Presiunea arterială se poate ridica și funcția inimii este îngreunată, mergând până la decompensare, cu dezvoltarea edemului pulmonar. De aceea, administrarea se face sub controlul echilibrului hidroelectrolitic. Dacă diureza obținută este nesatisfăcătoare tratamentul trebuie oprit. Blocajul renal, anuria, insuficiența cardiacă decompensată constituie contraindicații. Dacă diureza indusă este importantă este necesară supravegherea ureei din sânge și a ionogramei plasmatice, pentru a înlocui eventualele pierderi excesive de apă și electroliți. În caz de șoc trebuie completat volumul plasmatic.

Ureea acționează de asemenea ca diuretic osmotic. Introdusă în perfuzie intravenoasă, 40—80 g (fără a depăși 1,5 g/kg și zi), sub formă de soluție 30% în glucoză 5%, câte 4 ml/minut, poate fi utilă pentru combaterea de urgență a edemului cerebral, continuând eventual pe cale orală cu 20 g de 2—5 ori/zi. Este folosită și pentru scăderea presiunii intraoculare în glaucomul acut.

Soluțiile concentrate de uree, introduse intravenos, pot provoca cefalee, greață, vomă, confuzie, iar local irită vena și pot fi cauză de flebită și tromboză. Administrată oral, ureea are gust neplăcut și produce la mulți bolnavi greață și vomă. Este contraindicată în prezența insuficienței hepatice sau renale avansate și în condiții de deshidratare. Folosirea la bolnavii cu accidente hemoragice cerebrale impune multă prudență.

Izosorbidul (*isosorbide*, *hydronal*, *isonal*) este un diuretic osmotic folosit pe cale orală, în doză de 1—1,5 g/kg, pentru reducerea presiunii intracraniene sau intraoculare. Provoacă uneori neplăcere abdominală.

#### CITEVA PREPARATE MEDICAMENTOASE ROMÂNEȘTI

Ederen — comprimate conținând acetazolamidă 250 mg (cutie cu 20 bucăți).

Furosemid — comprimate conținând furosemid 40 mg (cutie cu 12 și 50 bucăți); fiole a 2 ml soluție apoasă injectabilă conținând furosemid 20 mg (cutie cu 5 bucăți).

Manitol — soluție apoasă perfuzabilă conținând manitol 10% (pungi PVC cu 250 ml și 500 ml).

Nefrix — comprimate conținând hidroclorotiazidă 25 mg (flacon cu 40 bucăți).

Spironolactonă — drajeuri conținând spironolactonă micronizată 25 mg (cutie cu 20 și 100 bucăți).

Ufrix — comprimate conținând butizidă 5 mg (flacon cu 30 bucăți).

#### BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

ANDERTON J. L., KINDCAID-SMITH — Diuretics, *Drugs*, 1971, 1, 54 și 141; BAER J. E., BEYER K. H. — Subcellular pharmacology of natriuretic and potassium — sparing drugs, *Progr. Biochem. Pharmacol.*, 1972, 7, 59; BULIGESCU L., CANDIORI R. — Diureticele moderne în tratamentul ascitei din ciroza hepatică, *Med. int.*, (Buc.), 1980, 5, 573; CARUNTU M., MIHAIL A. — Noi aspecte ale utilizării spironolactonei și asociației cu tiabutazidul, *Med. int.*, (Buc.), 1974, 26, 2, 177;

DAVIES D. L., WILSON G. M. — Diuretics, *Drugs*, 1975, 9, 178; EDWARDS K. D. G. — Drugs affecting kidney function and metabolism, *Progress in biochemical pharmacology*, vol. VII, Ed. Karger, Basel, 1972; FESZT GH. — Farmacologia și utilizarea în cardiologie a unor diuretice noi, *Rev. Med. (Tg. Mureș)*, 1973, 19, 1, 53; GANTT C. L. — Diuretic therapy, ration, *Drug Ther.*, 1972, 6, 1; HENKEN H. (sub red.) — Diuretics, *Handbook of experimental pharmacology*, Ed. Springer, Berlin, 1960; JACOBSON H. R., KOKKO J. E. — Diuretics: sites and mechanisms of action, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1976, 16, 201; LONDON E. J., FORTE L. R. — Cellular mechanisms in renal pharmacology, *Ann. Rev. Pharmacol.*, 1971, 11, 171; MUDGE G. H. — Drugs affecting renal function, in Goodman and Gilman's „The pharmacological basis of therapeutics“, ed. a VI-a, Ed. MacMillan, New York, 1980, p. 885—915; SMITH A. Y. — The action of diuretics: influence of kinetic factors, *Postgrad. Med. J.*, 1975, 5, suppl. 6, 19; SUKI W. N., EKONYAN G., MARTINEZ-MALDONADO M. — Tubular sites and mechanism of diuretic action, *Ann. Rev. Pharmacol.*, 1973, 13, 91; TACU V., TUDOR GH. — Diureticele, *Viața med.*, 1973, 20, 10, 455 și 12, 563; VASILIU I. — Furosemidul — diuretic cu aplicare largă în clinică, *Viața med.*, 1973, 20, 20, 921; ZOSIN P., VILCULESCU C., KAMMER A., HARY I. — Acidul etacrinic în tratamentul sindromului edematos, *Med. int. (Buc.)*, 1973, 25, 1, 95.



## 15. ANTIANEMICELE

În grupa medicamentelor antianemice sînt incluse obișnuit *fierul* (și alte metale), *cianocobalamina* și *acidul folic*, factori metabolici substitutivi, care pot corecta specific anemiile feriprive, respectiv anemiile megaloblastice prin deficitul celor 2 vitamine.

### 15.1. FIERUL ȘI ALTE METALE

#### 15.1.1. FIERUL

Fierul este indispensabil pentru organism. La animalele superioare el intră în constituția *hemoglobinei*, o proteină specializată pentru transportul oxigenului. Cantitatea totală de fier din organismul omului este de 2—4 g (în medie 50 mg/kg la bărbat și 37 mg/kg la femeie).

Economia metabolică a fierului este închisă, metalul fiind recirculat și refolosit în cea mai mare parte. Măduva eritropoietică întrebuințează cîte 25 mg/zi pentru producerea hematiilor; hematiile circulante poartă circa 2,1 g fier, cu un *turnover* de 18 mg/zi. În afară de hemoglobină, fierul este cuprins în mioglobină și cîteva enzime importante, feroporfirinice (catalaze, peroxidaze, citocromi, citocromoxidază) și neporfirinice (flavoproteinoxidaze, oxigenaze). Hematiile îmbătrînite sînt distruse de sistemul reticuloendotelial, cea mai mare parte a fierului fiind returnată măduvei hematopoietice. Există un depozit la nivelul celulelor reticuloendoteliale și hepatice, cuprinzînd 0,25—1 g fier, care constituie o rezervă pentru formele funcționale. Proteina care leagă și depozitează fierul — *feritina* — se găsește ca atare și, în măsură mai mică, sub forma unui agregat denumit *hemosiderină*. Circulația fierului se face prin sînge, legat de o  $\beta_2$ -glicoproteină — *transferina* — care îl cedează unor receptori specifici de pe membrana diferitelor celule.

Fierul se elimină în cantități foarte mici, care sînt recuperate din alimente. Fiziologic se absorb din intestin cantități minime de fier, corespunzător celor eliminate. Rația alimentară obișnuită, pentru o zi, cuprinde

3—20 mg, iar disponibilitatea pentru absorbție este de 5—37%. Disponibilitatea este crescută prin ingestia de carne (care stimulează secreția de suc gastric acid) și de către acidul ascorbic (reduce fierul feric în fier feros, formează complexe ușor absorbabile); alimentele vegetale scad disponibilitatea (îndeosebi prin fosfații conținuți). Fierul alimentar ajunge

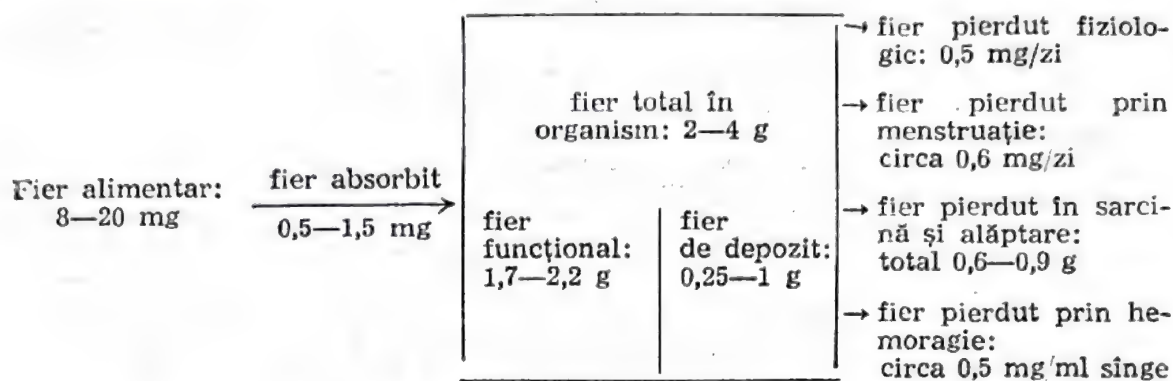


Fig. 52. — Aportul și pierderile de fier din organism.

în duoden și în jejunul incipient sub formă anorganică și sub formă de hem. La acest nivel se absoarbe și este trecut în sînge prin intervenția unei proteine transportoare, care reprezintă și un mecanism de reglare a pătrunderii metalului în organism. Fierul alimentar este, de regulă, suficient pentru nevoile zilnice — 1 mg la bărbatul adult, 1,4 mg la femeie. Aportul alimentar este însă la limită în ultimele luni de sarcină și la sugari, la care necesarul este de circa 6 mg.

Fierul, administrat oral în cantități mari, la adultul sănătos, se absoarbe în proporție mică, de 6—7%, datorită intervenției mecanismului limitativ reprezentat de proteina transportoare din celulele mucoasei duodenojejunale. În caz de deficit de fier, la bolnavii cu *anemie feriprivă*, proporția de absorbție a fierului administrat ca medicament crește la 20—35%, scăzînd apoi progresiv pe măsura corectării deficitului și ajungînd la proporția normală după aproximativ o lună de tratament. Administrarea împreună cu alimentele micșorează considerabil absorbția fierului medicamentos — la 4—10%. Antiacidele gastrice diminuează de asemenea disponibilitatea pentru absorbție.

Fierul absorbit este transportat de către transferină, fiind cedat în majoritate măduvei hematopoietice, care îl încorporează în hemoglobina eritrocitelor. După *corectarea anemiei*, fierul *reface depozitele* de feritină și hemosiderină. Pentru fiecare gram de hemoglobină lipsă sînt necesare 150 mg fier, iar pentru completarea depozitelor, încă 400 mg—1 g.

Preparatele complexe de fier, injectate intravenos, ajung în sînge ca atare, crescînd mult sideremia. Concentrația sanguină scade apoi exponențial, complexul fiind captat de sistemul reticuloendotelial în ficat și splină. Aici fierul se desface treptat și trece în sînge, fiind transportat de către transferină spre măduva hematopoietică. Preparatele injectabile intramuscular urmează aceeași cale, fiind captate de sistemul reticuloendotelial, care face fierul disponibil pentru hematopoieză. Fierul începe să ajungă la măduva hematopoietică după 2 zile de la injecția intravenoasă



și 2—21 de zile după injectarea intramusculară. Preparatele introduse în mușchi pot fi reținute un timp — în parte — la locul injectării. Unele se elimină parțial prin rinichi.

Fierul medicamentos este indicat pentru *tratamentul anemiilor feriprive*, care sînt datorite, de cele mai multe ori, hemoragiei cronice, rareori

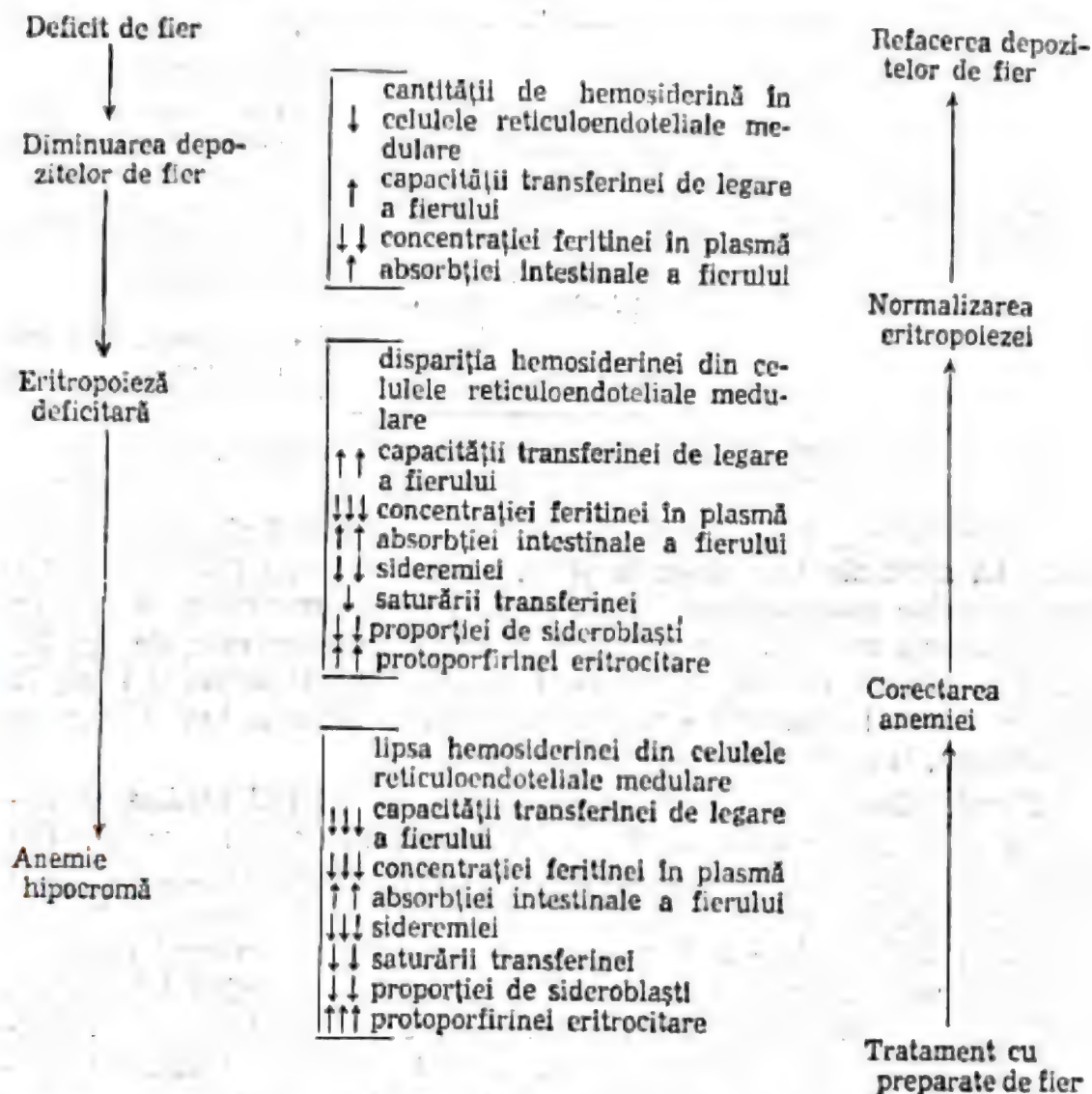


Fig. 53. — Consecințele negativării balanței fierului în stările de deficit de fier și corectarea lor prin tratamentul cu fier (↑ = creștere, ↓ = scădere).

sindroamelor de malabsorbție. Poate fi necesar și la bolnavii cu anemie pernicioasă gravă, tratați cu vitamina B<sub>12</sub>, la care depozitele de fier se epuizează datorită creșterii marcate a procesului de formare a hematiilor. Profilactic este indicat în ultimele două trimestre de sarcină și la sugari, mai ales la prematuri, cînd nevoia de fier depășește cantitatea cuprinsă în rația alimentară, respectiv în laptele mamei.

Administrarea orală de preparate de fier la bolnavii cu anemie feriprivă provoacă, în 2—5 zile, atenuarea simptomelor clinice — astenie, dispnee, edeme, manifestări cutaneo-mucoase. În continuare se reface hemoglobina — concentrația hemoglobinei crește cînd se folosesc doze-terapeutice mari, cu 0,3 g/100 ml în fiecare zi; după două săptămîni valoarea hemoglobinei crește cu 1,5—4 g/100 ml, în funcție de doză (cifrele nu

sînt valabile dacă bolnavul continuă să sîngereze). Producerea de hematii se mărește, ceea ce se traduce printr-o reacție reticulocitară (maximă după 5—10 zile) și prin creșterea hematocritului cu 5—14 unități în două săptămîni. Volumul hematiilor și concentrația lor în hemoglobină se măresc. Odată cu corectarea anemiei începe să crească sideremia, se mărește proporția de saturare a transferinei și scade capacitatea sa de a lega fierul. Continuarea medicației timp de cîteva luni permite refacerea depozitelor de fier: se normalizează cantitatea de feritină din plasmă, reapare hemosiderina în celulele reticuloendoteliale (reacție de culoare în aspiratul medular).

Ca efecte adverse, ingestia compușilor de fier poate provoca fenomene de *iritație gastrointestinală* cu greață, dureri epigastrice, ca și senzație de vertij și bufeuri vasomotorii. Frecvența acestor tulburări pentru dozele terapeutice mari — 200 mg/zi — este de 25% (mai mult dacă se asociază acid ascorbic), dar scade la dozele mai mici, de obicei bine suportate. Deseori se produce constipație (datorită fixării hidrogenului sulfurat, stimulent fiziologic al peristaltismului); scaunul se colorează în brun prin formarea de sulfură de fier. Diareea, însoțită uneori de melenă, semnalează iritația mucoasei intestinale, în condițiile acoperirii nevoii de fier sau al unui sindrom de malabsorbție.

*Reacțiile adverse sînt frecvente și uneori grave pentru administrarea parenterală.* Pot apărea congestia feței și cefalee (mai ales după injectarea intravenoasă rapidă), greață, vomă, sudorație, febră, dureri generalizate, artralгии tardive, poliadenopatie. Reacțiile anafilactice sînt rare (s-a semnalat un număr mic de cazuri letale). Injectia intramusculară este deseori dureroasă, însoțită uneori de limfadenopatie regională; pielea se poate colora în brun (injectarea se face cu deplasarea pielii). Injectia intravenoasă poate fi cauză de flebită locală.

*Intoxicația acută* cu fier survine accidental, mai ales la copii care au ingerat un număr mare de drajeuri, confundate cu bomboanele. Simptomele sînt consecința iritației intense a mucoasei gastrointestinale și acțiunii toxice sistemice a fierului, care pătrunde necontrolat în organism, prin mucoasa lezată. În primele ore apar fenomene de gastroenterită acută, cu vomă, diaree sanguinolentă, șoc, dispnee, letargie. În următoarele ore se observă o ameliorare, dar în cazurile grave (sideremie mai mare de 500 mcg/100 ml) se dezvoltă, în continuare, leziuni hepatice, acidoză metabolică și comă. Ca antidot specific se folosește *desferioxamina* (*desferal*), un acid polihidroxic produs de *Streptomyces pilosus*, capabil să cheleze specific fierul, extrăgîndu-l din feritină și transferină (dar nu din hemoglobină, mioglobină și enzimele cu fier). Chelatorul se administrează oral (după o spălătură gastrică cu bicarbonat de sodiu, care face fierul greu absorbabil), pentru chelarea fierului din tubul digestiv și intramuscular sau intravenos (metansulfonatul de desferioxamină, hidrosolubil), în scopul detoxificării sale în organism și eliminării renale.

Injectarea de cantități excesive de fier sau administrarea cronică îndelungată de doze mari pe cale orală provoacă *hemocromatoză*, fierul acumulîndu-se în ficat și pancreas, unde provoacă modificări fibrotice, care evoluează spre ciroză hepatică, fibroză pancreatică și diabet; pielea se colorează în brun. Tratamentul constă în sîngerări repetate — cîte 500 ml (care îndepărtează 200 mg fier săptămînal).



Fierul este contraindicat la bolnavii cu hemocromatoză, hemosideroză și anemie hemolitică. Formele injectabile trebuie evitate la bolnavii cu afecțiuni hepatice sau renale grave.

În terapeutică se folosesc preparate de fier pentru administrare orală și preparate injectabile intramuscular sau intravenos.

Fierul medicamentos se administrează obișnuit pe cale orală. Se utilizează săruri feroase, care se absorb mai bine și sunt mai puțin iritante decât cele ferice. În general, preparatele farmaceutice conțin glucoză sau lactoză și/sau sunt drajeificate, pentru a proteja fierul feros de oxidare în fier feric și pentru a evita colorarea dinților. Drajeurile trebuie să se desfacă în stomac, altfel absorbția poate fi micșorată. Disponibilitatea fierului în diferitele preparate folosite actualmente este aproximativ aceeași; de aceea în dozarea lor trebuie avută în vedere cantitatea de fier conținută în moleculă, ținând seama că proporția absorbită este de circa 30%. Doza optimă terapeutic, pentru adulți, este de 180—200 mg fier pe zi. Doza zilnică se împarte în 3 prize, pentru a evita saturarea procesului de absorbție și transport plasmatic. Administrarea se face pe stomacul gol, cu 1/2 de oră înainte sau cel puțin 3 ore după mese. Pentru a evita reacțiile de iritație gastrointestinală se recomandă administrarea, la început, de doze mici, care se cresc progresiv. Când situația clinică nu impune urgență este avantajoasă folosirea de doze mai mici — 100 mg/zi — care sunt, de regulă, bine suportate. În această situație absorbția poate fi crescută prin asocierea de acid ascorbic (cite 400 mg împreună cu fiecare doză de fier). Durata tratamentului este de 4—6 luni, timp necesar pentru corectarea anemiei și refacerea depozitelor de fier. Dacă sîngerările continuă în timpul tratamentului, pot fi necesare doze mari, mergînd pînă la 480 mg fier/zi (în 4 prize), dar acestea sînt în general greu suportate. La copii de 3—6 ani se administrează 1/2 din doza adultului, iar la copiii mai mici, 5 mg/kg și zi. În situațiile în care este necesară suplimentarea fierului alimentar la femeile gravide, în scopul profilaxiei deficitului de fier, sînt suficiente 15—30 mg/zi.

Sulfatul feros conține fier 20%. Se administrează oral 300 mg—1 gr/zi, în scop curativ, 75—150 mg/zi profilactic (la adult).

Glutamatul feros (*glubifer*) conține fier 21—22%. Dozele utile sînt de 300 mg pînă la 900 mg/zi curativ, 100—200 mg/zi profilactic.

Gluconatul feros conține fier 12%. Se administrează 800 mg — 1,6 g/zi curativ, 125—250 mg/zi profilactic.

Alte săruri feroase, utilizate în administrare orală, sînt: lactatul (fier 19%), succinatul (fier 35%), fumaratul (fier 33%).

În anumite situații este necesară folosirea de preparate de fier injectabile. Acestea sînt indicate în cazuri excepționale, cînd nu este potrivită administrarea orală — deficit de absorbție (de exemplu în sprue), boli inflamatorii ale intestinului, intoleranță pentru fierul oral, bolnavi care nu cooperează. Diagnosticul de carență trebuie să fie cert (hiposideremie, lipsa colorației pentru hemosiderină în măduvă). Se folosesc complexe coloidale neionizate (care nu precipită proteinele), injectabile intramuscular sau intravenos. Dezvoltarea efectului în timp decurge la fel ca pentru preparatele orale administrate în doze mari; depozitele de fier se refac



mai repede. Doza necesară se calculează în funcție de valoarea hemoglobinei. Poate fi folosită formula:  $4,4 \times \text{greutatea corporală (kg)} \times \text{minusul de hemoglobină (g/100 ml)} = \text{doza totală (mg fier)}$ . În cazul injectării intramusculare se mai adaugă la această cantitate 30%, considerând reținerea la locul injectării și eliminarea urinară. La femeia însărcinată se adaugă încă 500 mg pentru placentă, fetus și pierderea de sânge la naștere. Se injectează 50—200 mg zilnic sau la 2 zile. Depășirea dozei poate provoca reacții adverse grave și hemosideroză (la nivelul ficatului, splinei și măduvei hematopoietice).

Preparatele injectabile de fier trebuie folosite cu multă prudență, din cauza riscului de reacții anafilactice severe, care sînt rare, dar pot fi mortale. Pentru formele injectabile intravenos este necesară testarea prealabilă a sensibilității prin doze mici. Investigarea anamnezică a hipersensibilității este obligatorie. Antecedentele alergice reprezintă o contraindicație absolută.

**Dextriferonul** (*dextriferron, astrafer, ferrum Hausman intramuscular, fier polimaltozat*) este un complex de hidroxid feric cu dextrină parțial hidrolizată. Unele preparate se injectează intramuscular, altele intravenos. Preparatul românesc se injectează intramuscular profund, dozele recomandate fiind de 50 mg fier (1 ml) în prima zi, apoi cîte 100 mg (o fiolă a 2 ml) la 2—3 zile. Alte preparate pot fi injectate intravenos lent, începînd cu 30—40 mg și crescînd progresiv pînă la 100 mg/zi. Doza totală nu trebuie să depășească 2 g.

**Fier dextranul** (*imferon*), un complex de hidroxid feric cu dextran cu moleculă mică, conține 50 mg fier/ml. Se injectează intramuscular profund 50—100 mg, zilnic sau la 2 zile. Provoacă iritație locală. La șobolan, dozele foarte mari, injectate repetat în același loc, pot dezvolta o tumoră sarcomatoasă, dar asemenea reacții nu au fost semnalate la om. Pentru calea intravenoasă se folosește injecția — 500 mg introduse în 5—10 minute (se repetă zilnic sau la două zile, pînă la doza totală); se poate introduce și în perfuzie — intravenoasă doza totală în decurs de 6—8 ore. Pentru a evita reacțiile anafilactice severe se recomandă să se injecteze inițial 1—2 picături, pentru a testa sensibilitatea bolnavului; după injectare bolnavul trebuie supravegheat cîteva ore. Antecedentele alergice contraindică preparatul.

**Fier sorbitolul** (*jectofer*) este un complex feric cu sorbitol și acid citric. Conține 50 mg fier/ml. Se injectează intramuscular profund (este iritant), 500 mg zilnic sau la 2 zile.

### 15.1.2. COBALTUL ȘI CUPRUL

**Cobaltul**, în doze mici, stimulează eritropoieza. La om provoacă reticulocitoză și crește numărul hematiilor. *Clorura cobaltoasă*, administrată oral, în doză de 50—100 mg/zi, poate fi utilă în cazuri rare de anemie normocromă normocitară, la bolnavii cu insuficiență renală gravă. Ca reacții adverse s-au semnalat fenomene de iritație gastrointestinală, rareori gușe și nefrită. Insuficiența cardiacă și anemia pernicioasă reprezintă contraindicații.



Cuprul favorizează folosirea fierului pentru formarea hemoglobinei și producerea hematiilor. Au fost descrise cazuri rare de anemie și granulocitopenie prin carență de cupru, la bolnavii alimentați parenteral, la cei cu *bypass* intestinal și la sugarii malnutriți. În aceste situații se recomandă administrarea de *sulfat de cupru*. Doza terapeutică este de 0,05—0,1 mg/kg și zi. Cantitățile mari provoacă vomă, colici, diaree.

## 15.2. COBALAMINELE, ACIDUL FOLIC ȘI ALTE VITAMINE CU PROPRIETĂȚI ANTIANEMICE

### 15.2.1. CIANOCOBALAMINA ȘI HIDROXOCOBALAMINA

Cobalaminele sînt vitamine din complexul B, cunoscute sub denumirea de *vitamină B<sub>12</sub>*. Ele au structura asemănătoare hemoglobinei, formată dintr-un macroinel porfirinic, centrat pe un atom de cobalt, de care este legată o grupare de tip adenzinic și o grupare cian, pentru *cianocobalamina*, sau hidroxi, pentru *hidroxocobalamina* — cele două forme stabile, folosite ca medicament. Coenzimele active la nivel celular sînt *metilcobalamina* și *5-dezoxiadenozincobalamina*.

Necesarul de vitamină B<sub>12</sub> la om este de 1—2,5 mcg, iar aportul alimentar (mai ales prin carne) este de 3—5 mcg. În stomac vitamina (*factor extrinsec*) se desface de pe proteinele alimentare sub acțiunea acidului clorhidric și se leagă de o glicoproteină — *factorul intrinsec* — secretată de mucoasa gastrică, cu care formează un complex. Acesta, ajuns în ileon, se fixează de receptori specifici de pe celulele mucoasei, de unde se absoarbe prin intervenția unui mecanism transportor. În sânge, vitamina B<sub>12</sub> este transportată de o beta-globulină, *transcobalamina II*, care o distribuie la țesuturi, mai ales la hepatocite. Ficatul este principalul loc de depozitare, conținând 1—10 mg vitamină. Concentrația plasmatică normală este de 200—900 pg/ml. O mică cantitate (3—8 mcg/zi) este secretată biliar și se reabsoarbe intestinal.

Vitamina B<sub>12</sub> este esențială pentru replicarea ADN. Consecutiv ea intervine în creșterea și maturarea celulară, fenomen evident mai ales la nivelul *hematiilor* și altor celule cu proliferare intensă. Această acțiune se exercită prin intermediul folatilor activi: cobalamina funcționează ca acceptor de metil, cu formare de metilcobalamina, în reacția de transformare a metiltetrahidrofolatului în tetrahidrofolat. Tetrahidrofolatul, în interacție cu 5-10-metilentetrahidrofolatul și dihidrofolatul, contribuie la sinteza timidilatului din dezoxiuridilat, reacție majoră în formarea ADN. Cealaltă coenzimă activă — 5-dezoxiadenozilcobalamina — catalizează transformarea L-metilmalonil CoA în succinil CoA. Această reacție, care permite utilizarea acidului propionic, este importantă pentru sinteza lipidelor din teaca de mielină.

Deficitul de vitamină B<sub>12</sub> este relativ rar. Cauza principală este lipsa factorului intrinsec, datorită incapacității mucoasei gastrice de a-l produce în *anemia pernicioasă* sau la *bolnavii gastrectomizați*. Mult mai rar intervin: carența alimentară (la cei cu regim vegetarian strict, prelungit), sindroame de malabsorbție la nivelul ileonului (boală celiacă, steatoree

idiopatică, tratamente prelungite cu neomicină, colchicină, metformină, antiepileptice), disbacterii intestinale (în sprue tropical, diverticuli jejuni multipli, fistulă intestinală), absența congenitală de transcobalamină II, interferența reabsorbției intestinale a vitaminei excretate prin bilă. Diagnosticul deficitului de vitamină se face prin dozarea acesteia în plasmă (bolile hepatice pot interfera rezultatul), prin testul Schilling (măsoară absorbția vitaminei din intestin: se administrează oral vitamină B<sub>12</sub> marcată și se dozează radioactivitatea în urină) și, în direct, prin analiza sucului gastric (aclorhidria rezistentă la histamină și pentagastrină caracterizează anemia pernicioasă).

Avitaminoza B<sub>12</sub> se manifestă prin *anemie megaloblastică* (pancitopenie, în cazurile severe) și prin *leziuni neurologice* caracteristice: degenerescenta mielinei, urmată de scleroză în măduva spinării și în scoarta cerebrală, cu simptome neurologice diverse, mai ales stări spastice. În general, tulburarea hematopoiezei evoluează lent și se manifestă târziu. Neuropatia are o evoluție imprevizibilă, uneori cu fenomene bruște, foarte severe. Alte simptome obișnuite se datoresc tulburărilor la nivelul epitelilor, afectând îndeosebi mucoasa digestivă — uscăciunea gurii, malabsorbție.

Administrarea de cianocobalamină sau hidroxocobalamină la bolnavii cu anemie pernicioasă sau alte forme de avitaminoză B<sub>12</sub> provoacă repede o ameliorare clinică și biologică spectaculară. Din primele câteva zile bolnavii încep să se simtă bine, starea mintală se ameliorează, crește apetitul, se atenuază uscăciunea gurii. *Transformarea normoblastică* a măduvei debutează la 8 ore de la prima injecție și este completă după 2 zile. Sideremia scade datorită producerii de hemoglobină (ceea ce face necesară suplimentarea fierului). După 2—3 zile crește numărul reticulocitelor, reticulocitoza fiind maximă la 4—12 zile. Concomitent crește masa hematiilor și volumul plasmatic. Numărul hematiilor începe să se mărească după dezvoltarea reticulocitozei, ajungând la normal în 4—8 săptămâni. Trombocitopenia (dacă este prezentă) se corectează în circa 10 zile, iar leucopenia în două săptămâni. Răspunsul hematologic poate fi micșorat și întârziat în prezența unei infecții active, a bolilor renale, a hipotiroidismului, a cancerului, ca și în cazul abuzului de băuturi alcoolice.

Complicațiile neurologice recente dispar, de regulă, în câteva săptămâni, dar cele vechi sînt greu influențate, atenuîndu-se după câteva luni de tratament. Spasticitatea poate fi ireversibilă.

Asocierea de acid folic la tratamentul cu vitamină B<sub>12</sub> este avantajoasă. Tratamentul anemiilor megaloblastice prin avitaminoză B<sub>12</sub>, exclusiv cu acid folic, este însă o greșeală; tulburările hematologice sînt corectate, dar evoluția simptomelor neurologice continuă și uneori apar brusc tulburări severe, în condițiile în care deficitul vitaminic specific este mascat.

Preparatele de vitamină B<sub>12</sub> sînt obișnuit foarte bine suportate. Efectul terapeutic, în formele grave de anemie, poate fi însoțit de scăderea kaliemiei în perioada răspunsului eritrocitar maxim; hipokaliemia trebuie tratată, altfel pot surveni aritmii severe. Administrarea parenterală este, rareori, cauză de reacții alergice, erupții cutanate, excepțional șoc anafilactic. Antecedentele de acest fel impun testarea prealabilă a sensibilității prin injectarea intradermică de doze mici de vitamină.





**Cianocobalamina** (*cyanocobalamin*, vitamină  $B_{12}$ ) se prezintă în soluție apoasă de culoare roșie. Se injectează intramuscular sau subcutanat (nu intravenos), inițial 100—1 000 mcg zilnic, timp de două săptămâni, apoi 100—1 000 mcg odată pe lună, întreaga viață (la bolnavii cu anemie pernicioasă), controlînd periodic hemograma și nivelul plasmatic al vitaminei  $B_{12}$ . Dozele mari au dezavantajul eliminării urinare a unei proporții considerabile de vitamină (pînă la 85%), rămasă în formă liberă. Folosirea unor asemenea doze, de 1 000—5 000 mcg, este rațională — probabil — numai la bolnavii cu un *clearance* renal mic (eliminare redusă) și la hepatici (formarea coenzimelor active este defectuoasă).

**Hidroxocobalamina** (*hydroxocobalamin*) se injectează intramuscular sau subcutanat. Are avantajul de a se elimina în proporție mai mică prin rinichi (8—50%), menținînd concentrația activă în sînge timp mai îndelungat decît cianocobalamina. Dozele utile sînt aceleași. Pentru tratamentul de întreținere se injectează 100—1 000 mcg, la intervale de 1—3 luni. În cazuri rare se pot forma anticorpi față de complexul hidroxocobalamin-transcobalamină II, preparatul devenind ineficace.

*Asociațiile de vitamină  $B_{12}$  și extract de antru piloric, care conțin vitamină și factor intrinsec*, pot fi administrate oral în anemia pernicioasă. Utilitatea este considerabil limitată de existența sau dezvoltarea de anticorpi anti-factor intrinsec, care fac asemenea preparate ineficace.

**Extratele hepatice**, injectabile intramuscular, nu mai sînt actualmente recomandabile. Conținutul în vitamină  $B_{12}$  este mic și variat. Sînt iritante local și pot determina reacții alergice.

**Preparatele polivitaminice** care conțin cantități mici de cianocobalamină, administrate la bolnavi cu anemie megaloblastică prin avitaminoză  $B_{12}$  nedagnosticată, maschează simptomele, îngreuiază diagnosticul și permit evoluția necontrolată a bolii. În asemenea condiții, preparatele de acest fel reprezintă un pericol.

### 15.2.2. ACIDUL FOLIC

**Acidul folic** sau *acidul pteroilglutamic*, o vitamină B, se găsește în natură sub formă de complecși poliglutamici. În organism ajunge prin alimente; sînt bogate îndeosebi vegetalele proaspete, nefierte și carnea; rația zilnică conține 0,05—2 mg, iar necesitatea este de 0,05—0,20 mg. Pteroilpoliglutamații alimentari suferă procese de hidroliză sub influența unor carboxipeptidaze, care desfac resturile de acid glutamic, rezultînd acid pteroilglutamic, adică acidul folic disponibil pentru absorbția intestinală. Acesta este redus, apoi metilat în cadrul procesului de absorbție, cu formarea de metiltetrahidrofolat. Majoritatea se absoarbe în duoden și jejunul incipient și este transportat prin sînge către țesuturi. Concentrația plasmatică normală este de 4—20 ng/ml. În celule, metiltetrahidrofolatul donează gruparea metil către cobalamină, rezultînd tetrahidrofolat, care servește drept acceptor de grupări de un carbon și formează diferite coenzime importante pentru metabolism. Folatul este depozitat în cantități mici — 5—10 mg — ca poliglutamat. Parte din metiltetrahidrofolat (peste 0,2 mg/zi) este eliminat prin bilă și reabsorbit intestinal.





Eficacitatea este mai slabă și răspunsul întârziat la bolnavii cu ciroză, la alcoolici și în prezența inflamației.

Acidul folic se administrează oral, doza obișnuită fiind de 5 mg/zi. Tratamentul se face pînă la dispariția cauzei sau indefinit, dacă aceasta persistă. În cazurile grave se injectează intramuscular aceleași doze. În prezența altor deficite, asociate, se administrează concomitent cianocobalamină sau preparate de fier, după caz. Fierul poate fi necesar și ca urmare a formării rapide a hematiilor în cursul tratamentului cu acid folic. În scop profilactic (sarcină, lactație) sînt suficiente 0,4—1 mg acid folic/zi.

Folinatul de calciu (*leucovorin calcium*), formiltetrahidrofolatul, este indicat la bolnavii care prezintă fenomene toxice prin deficit de foliați activi, sub tratament cu metotrexat (citotoxic/antimetabolic, inhibitor al dihidrofolatreductazei).

Acidul folic este bine suportat, cu excepția unor cazuri rare de intoleranță la formele injectabile. Dozele mari pot interfera efectul anticonvulsivant al fenobarbitalului, primidonei sau fenitoinii. Nu trebuie folosit ca tratament unic în anemiile megaloblastice prin deficit de vitamină B<sub>12</sub>, deoarece permite formarea leziunilor nervoase.

### 15.2.3. ALTE VITAMINE FOLOSITE CA ANTIANEMICE

**Piridoxina** (*pyridoxine*) sau vitamina B<sub>6</sub>, administrată oral, 50—200 mg/zi, poate fi eficace în unele cazuri rare de anemie hipocromă, cu deficit de sinteză a hemoglobinei și acumulare de fier în mitocondrii (anemie sideroblastică).

**Riboflavina** (*riboflavin*) sau vitamina B<sub>2</sub>, administrată oral sau injectată intramuscular, 10 mg/zi (sau mai mult), poate favoriza corectarea anemiilor hipoproliferative, care apar uneori în cadrul bolilor infecțioase, în condițiile carenței proteice.

### CITEVA PREPARATE MEDICAMENTOASE ROMÂNEȘTI

**Acid folic** — drajeuri conținînd acid folic 5 mg (cutie cu 30 bucăți).

**Fier polimaltozat** — fiole a 2 ml soluție apoasă, conținînd dextrișeron 308 mg, corespunzător la 100 mg fier (cutie cu 5 sau 10 bucăți).

**Glubifer** — drajeuri conținînd glutamat feros 100 mg, corespunzător la 21—22 mg fier (flacon cu 100 bucăți).

**Neoanemovit** — soluție pentru uz intern conținînd fier gluconic 3 g, cupru clorură 50 mg și cobalt clorură 50 mg/100 g (flacon cu 125 ml).

**Vitamina B<sub>12</sub>** — fiole a 1 ml soluție apoasă injectabilă, conținînd cianocobalamină 50 mcg sau 1 000 mcg (cutie cu 5 bucăți).

### BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

ARNSTEIN H. R. V., WRIGHTON R. J. (sub red.) — The cobalamines, Glaxo symposium, Ed. Churchill, Londra, 1971; BOTHWELL T. H., CHARLTON R. W., COOK J. D., FINCH H. A. — Iron metabolism in man, Ed. Blackwell, Oxford, 1979; DAS K. C., HERBERT V. — Vitamin B<sub>12</sub> — folate interrelations, *Clin Haematol.*

1976, 5, 697; FINCH C. A. — Drugs effective in iron deficiency and other hypochromic anemias, in Goodman and Gilman's „The pharmacological basis of therapeutics“, ed. a VI-a, Ed. MacMillan, New York, 1980, p. 1315—1330; HALLBERG H. J., VANNOTTI A. — Iron deficiency, Academic Press, New York, 1970; HILLMAN R. S. — Vitamin B<sub>12</sub>, folic acid and the treatment of megaloblastic anemias, in Goodman and Gilman's „The pharmacological basis of therapeutics“, ed. a VI-a, Ed. MacMillan, New York, 1980, p. 1331—1346; HOLLARD D. — La pharmacologie dans la thérapeutique pratique de quelques états hématologiques, in „Pharmacologie clinique“ (sub red. Giroud J. P.), vol. II, Exp. Sci. Française, Paris, 1978, p. 2171—2181; IACOBS A., WORWOOD M. (sub red.) — Iron in biochemistry and medicine, Academic Press, New York; KASS L. — Pernicious anemia, vol. II, Ed. Saunders, Philadelphia, 1976; STEBBINS R., BERTINO J. R. — Megaloblastic anemia produced by drugs, *Clin. Haematol.*, 1976, 5, 619.



## 16. MEDICAȚIA HEMOSTATICĂ

Hemostaticele sînt medicamente capabile să oprească sîngerarea. Efectul lor se datorește fie *influențării vaselor sanguine — vasoconstricție, creșterea rezistenței capilare* — fie *favorizării procesului de coagulare*. Unele hemostatice se aplică *local*, pe suprafața sîngerîndă, altele se administrează pe *cale generală*, pentru efectul lor sistemic.

### 16.1. HEMOSTATICE FOLOSITE LOCAL

Această grupă cuprinde substanțe *vasoconstrictoare* (adrenalina și noradrenalina), substanțe care provoacă o coagulare a proteinelor de suprafață cu consecințe *adstringente* (clorura ferică, sulfatul de aluminiu și potasiu), preparate biologice care funcționează ca *factori ai coagulării* (tromboplastina, trombină) și materiale hemostatice absorbabile, care *favorizează coagularea sîngelui* (fibrină, gelatină, celuloză oxidată, alginat de calciu). Se folosesc în aplicare locală, pentru oprirea hemoragiilor de suprafață, capilare și venoase.

**Adrenalina și noradrenalina**, în soluție 1/100 000—1/1 000 pentru prima și 1/5 000 pentru a doua, aplicate pe suprafețe sîngerînde, pot controla hemoragiile capilare în caz de epistaxis, plăgi, extracții dentare, intervenții O.R.L. etc. *Acțiunea vasoconstrictoare* responsabilă de oprirea sîngerării durează 1/2—2 ore.

**Clorura ferică**, în soluție 5—20%, poate opri epistaxisul sau micile hemoragii după extracții dentare. Efectul se datorește proprietății *adstringente*. Aplicarea pe plăgi nu este recomandabilă, deoarece întîrzie cicatrizarea. Soluțiile concentrate sînt caustice.

**Sulfatul de aluminiu și potasiu** (*alumen, alaun de potasiu*), sub formă de creioane sau în soluție, este util pentru oprirea hemoragiilor produse prin tăieturi superficiale (de exemplu în cursul rasului) sau în ulcerările buzelor etc. Are proprietăți *adstringente* marcate.

**Preparate cu activitate tromboplastinică** — pulbere sau soluție de *tromboplastină*, un *venin de viperă* (*Vipera russelli*) cu acțiune analoagă tromboplastinei — se folosesc ca hemostatice locale, în caz de epistaxis, după amigdalectomie sau intervenții dentare, pe plăgi sîngerînde. Efec-

TABELUL LVI

CLASIFICAREA UNOR MEDICAMENTE ȘI PREPARATE BIOLOGICE  
HEMOSTATICE, DUPĂ MECANISMUL DE ACȚIUNE

Acțiune astringentă: clorură ferică\*, sulfat de aluminiu și potasiu\*  
 Vasoconstricție: adrenalină\*  
 Mărirea rezistenței capilare: carbazocromă, bioflavonoide (vitamine P)  
 Matrice pentru coagularea locală: burete de fibrină\*, burete de gelatină\*, celuloză oxidată\*, alginat de calciu\*  
 Favorizarea sintezei protrombinei, factorilor VII, IX și X: vitamine K  
 Activitate tromboplastinică și trombinică: extracte de venin de șarpe  
 Acțiune antiheparinică: protaminsulfat  
 Factori ai coagulării din sânge și țesuturi: tromboplastină\*, fosfolipide tromboplastinice, concentrat de complex protrombinic, concentrat de factor VIII, concentrat de factor IX, trombină\*, fibrinogen, concentrat de factor XIII  
 Antifibrinolitice: acid aminocaproic, aprotinină

\* Medicamentele notate cu asterisc se folosesc local.

tul se datorește activării protrombinei, cu declanșarea consecutivă a procesului de coagulare a sîngelui.

Trombina este proteina enzimatică cu activitate peptidazică, care transformă fibrinogenul în monomeri de fibrină, favorizînd coagularea sîngelui. Se folosesc, ca medicament, *trombina umană*, *trombina bovină* și cea obținută de la alte mamifere. Aceste preparate se aplică local, sub formă de pulbere sau în soluție, eventual împreună cu fibrinogen sau îmbibată în burete de fibrină. Trombina este utilă pentru controlul local al sîngerărilor din vase mici, la nivelul țesuturilor parenchimatoase expuse sau în cazul intervențiilor dentare, O.R.L., de chirurgie plastică și de neurochirurgie. Poate fi folosită și la bolnavii cu hemofilie.

Există posibilitatea ca trombina umană să transmită virusul hepatitei B, dar riscul este mic. Preparatele de trombină nu se injectează, deoarece provoacă coagulare intravasculară întinsă.

Fibrina umană, sub formă de burete îmbibat în soluție de trombină, se aplică pe plăgile chirurgicale sîngerînde (cînd nu este posibilă ligatura). Sîngele venit în contact cu trombina coagulează în matricea fibrilară. Buretele poate fi lăsat pe loc cînd se face sutura plăgii, absorbindu-se.

Gelatina, sub formă de burete, se aplică pe suprafețele sîngerînde ca atare sau îmbibată în soluție salină izotonă sterilă, soluție de trombină sau soluție de antibiotic. Buretele absoarbe sîngele și favorizează coagularea, acționînd hemostatic în sîngerările capilare și venoase. Poate fi lăsat pe loc, absorbindu-se în 4—6 săptămîni. În prezența infecției, buretele se îndepărtează după oprirea hemoragiei. Nu trebuie pus în contact cu lichidul din urechea internă; de asemenea nu este indicat în chirurgia oculară, atunci cînd este expusă umoarea vitroasă sau umoarea apoasă.

## 16.2. HEMOSTATICELE FOLOSITE SISTEMIC

Medicamentele utilizate ca hemostatice pe cale generală își datoresc efectul corectării unor deficiențe ale procesului coagulării, împiedicării fibrinolizei sau acțiunii de consolidare a peretelui capilar.



Minusul unor factori ai coagulării poate fi corectat specific prin aportul acestora din afară, așa cum o realizează diferitele preparate de sînge uman, care cuprind unul sau mai mulți factori coagulanți. De asemenea sînt folosite preparate de fosfolipide tromboplastinice sau extracte din veninul unor șerpi, cu acțiune trombinică sau tromboplastinică. Vitaminele K favorizează coagularea prin stimularea sintezei hepatice insuficiente de protrombină. Protamina acționează ca antagonist al heparinei. Utilizarea acestor mijloace hemostatice se face diferențiat, în funcție de situație: în hemofilie, de exemplu, sînt utile concentratele de factor VIII, vitaminele K sînt indicate pentru corectarea hipoprotrombinemiei care apare în condițiile deficitului acestor vitamine (în intoxicația cu anticoagulante cumarinice etc.), iar protamina este utilă în hemoragiile severe datorite supradozării heparinei. Fosfolipidele tromboplastinice, ca și extracatele de venin, sînt folosite pentru profilaxia și tratamentul unor sîngerări din capilare și vase mici.

O altă categorie de hemostatice — inhibitoarele procesului de fibrinoliză, de felul acidului aminocaproic sau aprotininei — sînt recomandate în sîngerările secundare fibrinolizei sistemice sau locale.

Hemostaticele prin creșterea rezistenței capilare — carbazocroma, bioflavonoidele cu acțiune vitaminică P — sînt utile îndeosebi pentru combaterea hemoragiilor datorite fragilității capilare, dar eficacitatea lor este apreciată ca slabă.

#### 16.2.1. HEMOSTATICELE CARE ACȚIONEAZĂ PRIN CORECTAREA UNOR DEFICIENȚE ALE PROCESULUI COAGULĂRII

**Vitaminele K** sînt compuși naturali sau analogi de sinteză, derivați de 1,4-naftochinonă. Ele sînt indispensabile sintezei unor factori ai coagulării în ficat.

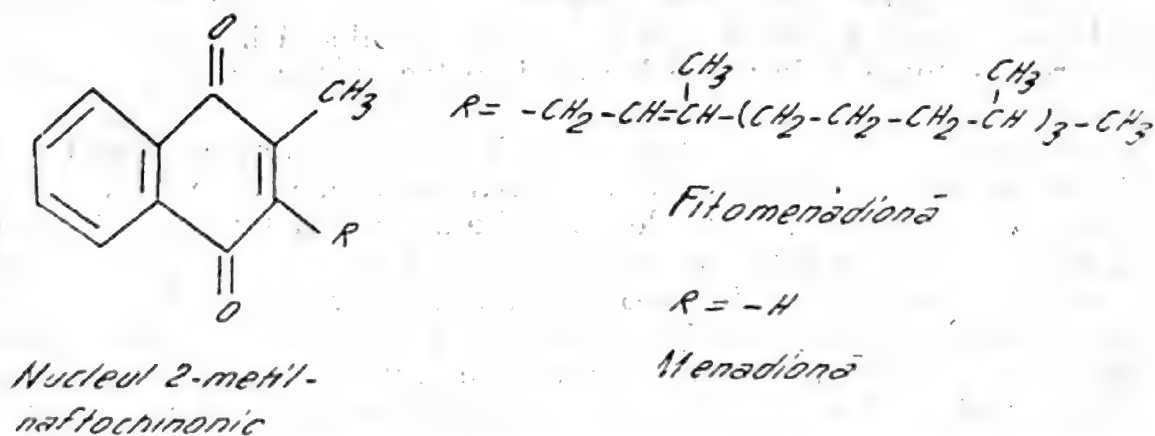


Fig. 55. — Nucleul și structura chimică a fitomenadionei și menadionei (vitamină K).

Vitaminele K naturale se găsesc în plante — *vitamina K<sub>1</sub>* sau *fitomenadiona* — sau sînt sintetizate de unele bacterii gram-pozitiv, respectiv de germenii ai florei saprofite intestinale — *vitamina K<sub>2</sub>* (reprezen-

tată de câțiva compuși din grupa menachinonelor). O substanță de sinteză — *vitamina K<sub>3</sub>* sau *menadiona* — are proprietăți biologice asemănătoare.

Nevoile vitaminice la un adult sînt de 35—70 mcg/zi, cantitate furnizată prin alimentele vegetale și de către flora intestinală. Absorbția fitomenadionei se face în porțiunea incipientă a intestinului subțire, prin intervenția unui mecanism transportor activ. Menachinonele se absorb din porțiunea terminală a intestinului subțire și din colon, prin difuziune. Absorbția vitaminelor K naturale, liposolubile, este dependentă de prezența sărurilor biliare și se face predominant pe cale limfatică. Vitaminele se concentrează în ficat, unde realizează un depozit limitat, suficient pentru cîteva săptămîni. Metabolizarea se face rapid, rezultînd derivați glucuronoconjugați, polari, care se elimină prin bilă și urină.

Vitaminele K acționează la nivelul ficatului, fiind *indispensabile pentru sinteza unor glicoproteine care funcționează ca factori ai coagulării: protrombina (factorul II), proconvertina (factorul VII), factorul Christmas (factorul IX) și factorul Stewart Brown (factorul X)*. Este probabil că vitaminele intervin în calitate de coenzimă în procesul de carboxilare a unor radicali glutamici de pe suprafața glicoproteinelor coagulării. Glutamații gama-carboxilați rezultați sînt capabili să lege ioni de calciu, iar macromolecula poate interacționa cu fosfolipidele care participă la coagulare, ceea ce le determină activarea. În cadrul reacției de carboxilare vitaminele K se oxidează în epoxidul corespunzător, iar acesta se transformă din nou în prezența unei FAD-diaforaze, în forma redusă, activă, a vitaminei.

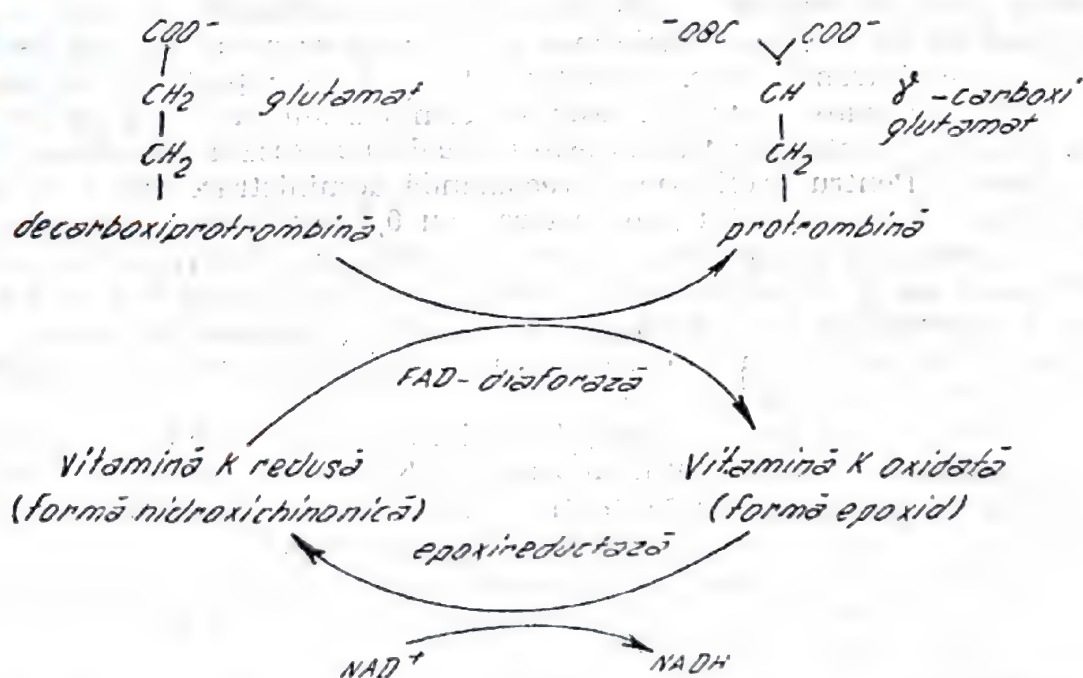


Fig. 56. — Intervenția vitaminei K în sinteza protrombinei și ciclul metabolic al vitaminei.

Deficitul vitaminic se manifestă prin sîngerări, datorite unei coagulabilități reduse a sîngelui. Pot apărea echimoze, epistaxis, hemoragii digestive, hematurie, sîngerări postoperatorii, mai rar hemoptizie și



hemoragii cerebrale. În sânge scade, pe rînd, cantitatea de factori VII, IX, X și protrombină (în funcție de viteza de consum a acestora). Lipsa vitaminelor se poate datora: unei flore intestinale insuficiente la nou-născut sau, rareori, după administrarea orală îndelungată de sulfamide sau tetraciclone, unei cantități prea mici de bilă în intestin (în icterul mecanic sau fistula biliară), unor sindroame de malabsorbție (sprue sau rezecție intestinală întinsă) și bolilor hepatice. Supradozarea anticoagulantelor orale (care au acțiune antivitaminică K), a salicilaților (scad protrombinemia) și a vitaminei A (inhibă formarea vitaminei K<sub>2</sub> de către flora intestinală și are acțiune antivitaminică K) pot provoca de asemenea hemoragii prin deficit de vitamină K. Deficitul vitaminic indică preparate medicamentoase care să corecteze specific tulburarea procesului coagulării, respectiv să evite sau să oprească hemoragiile consecutive. Se folosesc fitomenadiona, menadiona și derivații săi hidrosolubili.

**Fitomenadiona** (*phytomenadione*, *phytonadione*, *vitamină K<sub>1</sub>*), vitamină K naturală, liposolubilă, se poate administra oral sau parenteral. Pentru injecții se folosesc emulsii fine, care se introduc intramuscular, iar în cazul anumitor preparate și intravenos. *Efectul se instalează relativ repede; în cazul intoxicației cu anticoagulante cumarinice*, de exemplu, factorii de coagulare revin la valori în afara zonei periculoase după 6—8 ore de la injectarea intravenoasă a unei doze terapeutice mari; medicația anticoagulantă devine ineficace timp de câteva zile (pînă la două săptămîni). Doza de fitomenadionă necesară în hemoragiile grave cu hipoprotrombinemie severă, prin supradozarea anticoagulantelor cumarinice, este de 20—40 mg intramuscular sau intravenos, repetat eventual după 24 de ore. În cazurile mai puțin grave se administrează 5—15 mg oral sau intramuscular. Dacă timpul Quick este prelungit excesiv, dar nu s-au produs hemoragii, este suficientă o singură doză de 5 mg, oral. O altă indicație importantă este *boala hemoragică a nou-născutului și sugarului*. Pentru profilaxie se recomandă administrarea de 1—5 mg mamei cu 6—24 ore înainte de naștere, sau 0,3 mg/kg copilului (parenteral); în prezența hemoragiei este necesară repetarea sau creșterea dozei. La bolnavii cu icter mecanic sau fistulă biliară, fitomenadiona se injectează intramuscular sau se administrează oral (împreună cu săruri biliare), cîte 10 mg/zi. În sindroamele de malabsorbție vitamina trebuie administrată parenteral.

Hipoprotrombinemia care apare în bolile hepatocelulare răspunde slab sau nu răspunde la tratamentul cu vitamină K, deoarece aceasta nu poate fi folosită de către hepatocite pentru sinteza factorilor coagulării. Uneori dozele mari pot accentua minusul de protrombină.

Fitomenadiona este practic lipsită de toxicitate. Injectarea intravenoasă trebuie făcută lent (cel mult 5 mg/minut), cu multă prudență, pentru a evita accidente hipotensive.

**Menadiona** (*menadione*, *vitamină K<sub>3</sub>*) este un analog de sinteză, liposolubil, al vitaminelor K naturale. Se administrează oral sau în injecții intramusculare (soluție uleioasă), în aceleași doze ca fitomenadiona. *Trebuie evitată la nou-născuți (mai ales la prematuri) și la sugari* deoarece, în doze obișnuite, poate produce la aceștia anemie hemolitică, hiperbilirubinemie și favorizează icterul nuclear. Creșterea bilirubinemiei se datorește, în principal, competiției între pigmenții biliari și menadionă



pentru procesul de glucuronoconjugare, care are o capacitate limitată la naștere și în primele luni de viață. Hemoliza este favorizată de deficitul hematiilor în glucozo-6-fosfatdehidrogenază.

**Menadionă sodiu sulfatul** (*menadione sodium sulfate*, vitamină  $K_3$ ) și **menadiol sodiu fosfatul** (*menadiol sodium phosphate*) sînt derivați ai menadionei, *solubili în apă*. Administrați oral se absorb și în absența sărurilor biliare. Pot fi folosiți și în injecții. Dozele sînt aceleași ca pentru celelalte preparate din grupa vitaminelor K. Ca și menadiona *nu trebuie indicați la nou-născut și sugar*, deoarece pot fi cauză de hemoliză, hiperbilirubinemie și favorizează icterul nuclear.

**Protamina sulfat**, o polipeptidă bazică din sperma de pește, *neutralizează specific moleculele de heparină*, fiind folosită ca antidot al acesteia. Efectul se instalează în 30—60 secunde de la injectarea intravenoasă, 100—125 mg protamină împiedicînd acțiunea anticoagulantă a 10 000 unități heparină. În hemoragiile grave, apărute sub tratament heparinic, se injectează intravenos 50—75 mg protamină, continuînd apoi cu o perfuzie, dozată după nevoie. Medicamentul este util și pentru împiedicarea efectului anticoagulant al heparinei imediat înaintea intervențiilor chirurgicale sau în cazul operațiilor care folosesc circulația extracorporeală.

Protamina trebuie dozată cu grijă, deoarece depășirea cantităților necesare implică un risc de coagulare intravasculară și tromboză, datorită inhibării funcției heparinei endogene. Injectarea intravenoasă provoacă uneori congestia pielii, bradicardie, hipotensiune, dispnee.

**Extracetele din veninul unor șerpi** — *Bothrops atrax*, *B. jararaca* — au proprietăți hemostatice datorită conținutului în factori cu acțiune de tip trombinic și tromboplastinic. Preparate de acest fel — *venostat (reptilase, ophdiase)* — în injecții intravenoase sau intramusculare, sînt folosite pentru tratamentul menoragiilor și pentru profilaxia sîngerărilor în chirurgia plastică, O.R.L., după prostatectomie.

Extracetele de venin sînt ineficace în prezența unui deficit marcat de factori ai coagulării și în sindromul fibrinolitice. Trombocitopenia importantă, coagulopatiile de consum și toate situațiile cu risc tromboembolic sau de coagulare intravasculară constituie contraindicații.

**Fosfolipidele** obținute din tromboplastina placentară, introduse în sînge, formează împreună cu factorii X, V și ionii de calciu un complex activator al protrombinei în trombină. Consecutiv este favorizat procesul coagulării. Un preparat de acest tip — *fibracel i.v.* — este recomandat pentru profilaxia și tratamentul unor sîngerări operatorii (după amigdalectomie, intervenții ginecologice etc.), al hemoragiilor prin trombocitopenie sau trombocitopatie și în alte coagulopatii.

Ca reacții adverse s-au semnalat congestia pielii și creșterea temperaturii. Coagulopatia de consum reprezintă o contraindicație.

**Preparate din sîngele uman**, cuprinzînd factori ai coagulării, pot fi utile ca medicație de substituție în stările hemoragice prin deficit de coagulare.

**Fibrinogenul purificat**, obținut din plasma umană, introdus în perfuzie intravenoasă în doză de 1—8 g (sub formă de soluție 1—2%), acționează hemostatic în sindromul de defibrinare sau în afibrinogenemia con-



genitală. Trebuie folosit cu discernămint, deoarece poate transmite hepatita B.

Concentratele de factori VIII și IX sînt utile ca hemostatice în hemofilia A și boala Willebrand, respectiv în hemofilia B. Se introduc în perfuzie intravenoasă, în timpul intervențiilor chirurgicale sau dentare, sau în caz de hemoragii severe la asemenea bolnavi. Pot transmite virusul hepatitei B.

Concentratele de complex protrombinic (PPSB), care conțin protrombină, factor VII, factor IX și factor X, sînt indicate în scop hemostatic în caz de supradozare a anticoagulantelor cumarinice, în boala hemoragică a nou-născutului, în hemofilie. Riscul de tromboză reprezintă o contraindicație.

Concentratul de factor XIII (fibrogammin) stabilizează cheagul de sînge, legînd peptidic între ei monomerii de fibrină. Se injectează intravenos în stările hemoragice prin deficit de factor XIII (congenital sau în leucoze acute și ciroză).

### 16.2.2. MEDICAȚIA ANTIFIBRINOLITICĂ

Acidul aminocaproic (*aminocaproic acid, acid epsilonaminocaproic, amicar, capramol, epsikapron*), un compus de sinteză înrudit cu lizina, este activ în hemoragiile prin hiperfibrinoliză: sindrom fibrinolitic sistemic în ciroză, cancer metastatic, hemopatii etc., supradozarea medicației fibrinolitice, fenomene de fibrinoliză locală în unele hemoragii operatorii (după prostatectomie și alte intervenții urologice, amigdalectomie etc.), în hematurii, melene, unele meno- și metroragii; de asemenea poate fi util pentru profilaxia hemoragiei după extracții dentare, la hemofilici. Efectul se datorește inhibării activatorilor plasminogenului, respectiv împiedicării formării plasminei și, în măsură mai mică, inhibării directe a plasminei.

Acidul aminocaproic se absoarbe bine după administrarea orală, realizînd concentrația plasmatică maximă la 2 ore. Nivelul plasmatic eficient este de 130 mcg/ml. Se distribuie extracelular. Se elimină repede prin urină — circa 80% în 12 ore. Timpul de înjumătățire este de circa 2 ore.

Se administrează oral sau în perfuzie intravenoasă, inițial 4—5 g, apoi cîte 1—1,25 g/oră, pînă la oprirea hemoragiei, fără a depăși 30 g/zi. La nevoie se asociază perfuzia cu sînge proaspăt și fibrinogen.

Ca reacții adverse s-au semnalat relativ frecvent greață, diaree, cefalee, amețeli. Injectarea intravenoasă rapidă produce hipotensiune, bradicardie, aritmii. Dozele mari provoacă diureză osmotică, uneori cu dezechilibre hidroelectrolitice. Insuficiența renală severă, stările de coagulare intravasculară activă, hemoragiile intracavitare reprezintă contraindicații. Folosirea la cardiaci, hepatici și renali impune grijă. Preparatul trebuie evitat în primul trimestru de sarcină.

Acidul tranexamic (*tranexamic acid, anvitoff, cyclokapron, exacyl, frenolyse, ugurol*), un aminoacid de sinteză, este un inhibitor al fibrinolizei cu potență mai mare, mai bine suportat decît acidul aminocaproic. Are aceleași indicații și contraindicații. Se administrează oral sau

intravenos lent 1—1,5 g la fiecare 3 ore. Provoacă rareori greață, vomă, amețeli, hipotensiune.

**Aprotinina** (*aprotinin, iniprol, katein, trasylol, zymofren*) este o polipeptidă care cuprinde 58 aminoacizi și are o greutate moleculară de 6 500, obținută din plămînul de bovine sau din pancreas. Acționează *inhibitor* asupra diferitelor *enzime proteolitice*, îndeosebi plasmina și activatorii plasminogenului, kaliceinele, tripsina și chimiotripsina.

Aprotinina este recomandată, curativ și profilactic, într-o serie de afecțiuni provocate sau condiționate de fenomene de proteoliză patologică: sindroame hemoragice prin fibrinoliză, stări de șoc, pancreatită acută, dermatite buloase etc.

Se administrează în injecție lentă sau perfuzie intravenoasă. Dozarea se face în unități inhibitoare ale kaliceinei. Se folosesc diverse scheme de tratament: de exemplu se introduce inițial 500 000 u. K.I., apoi câte 200 000 u. la fiecare 4—6 ore. Medicamentul este epurat repede, mai ales prin metabolizare. Timpul de înjumătățire este de 40—150 minute.

Aprotinina provoacă reacții alergice, mai ales cînd se administrează timp îndelungat, dar acestea sînt rare. Trebuie folosită cu prudență în stările de hipercoagulabilitate (eventual sub protecție cu heparină).

### 16.2.3. HEMOSTATICELE PRIN CREȘTEREA REZISTENȚEI CAPILARE

**Carbazocroma** (*carbazochrome, adrenostazin, adrenoxyl*) este monosemicarbazona adrenocromului, un produs de oxidare a adrenalinei. Se folosește ca atare sau sub forma unui complex cu salicilatul de sodiu, care îi crește solubilitatea.

Carbazocroma scurtează timpul de sîngerare, crește rezistența și micșorează permeabilitatea capilară. A fost încercată, curativ și profilactic, pentru combaterea sîngerărilor din vase mici, în diferite intervenții chirurgicale (în otorinolaringologie, intervenții pe prostată etc.) și în stările hemoragice prin fragilitate capilară. Eficacitatea este îndoielnică.

Se administrează în injecții intramusculare sau subcutanate, câte 1,5 mg de 1—3 ori/zi, în perfuzie intravenoasă, 50 mg în 500 ml soluție glucozată sau clorurată izotonă sau pe cale orală, 10 mg odată sau de mai multe ori pe zi.

**Rutozidul** (*rutoside*), **troxerutina** (*troxerutin, pherarutin, venoruton*) și **hesperidina** sînt derivați flavonoidici din grupa vitaminelor P. Capabili să crească rezistența capilară în anumite condiții, sînt utilizați în afecțiunile însoțite de fragilitate capilară, în hemoragiile retiniene, la aterosclerotici, hipertensivi, diabetici. Troxerutina este folosită și ca medicație simptomatică în boala venoasă. Eficacitatea terapeutică este îndoielnică.

Dozele recomandate pentru rutozid sînt de 80 mg/zi oral sau intramuscular, iar pentru troxerutină de 0,6—2 g/zi oral.

Preparatele sînt de regulă bine suportate. Troxerutina provoacă uneori greață și cefalee.



## CITEVA PREPARATE MEDICAMENTOASE ROMÂNEȘTI

**Acid aminocaproic** — *fiole* a 10 ml soluție apoasă injectabilă, conținând acid aminocaproic 2 g (cutie cu 10 și 100 bucăți); *flacoane* a 10 ml și 20 ml soluție buvabilă conținând acid aminocaproic 1 g, respectiv 5 g; *pulbere* de acid aminocaproic, pentru uz local (borcan sau pungă cu 200 g).

**Adrenostazin** — *fiole* a 5 ml soluție apoasă injectabilă, conținând carbazocromă 1,5 mg (cutie cu 5 bucăți).

**Bureți de fibrină** conținând fibrină umană liofilizată (flacoane).

**Fibrinogen uman** — *flacoane* a 1 g masă buretoasă pentru prepararea de soluție perfuzabilă intravenos sau pentru uz local (cutie cu 2 flacoane fibrinogen și 2 flacoane apă bidistilată apirogenă).

**Fitomenadionă** — *fiole* a 1 ml soluție apoasă injectabilă conținând fitomenadionă 10 mg (cutie cu 5 bucăți).

**Pudră de fibrină umană uscată** (flacon cu 2 g).

**Rutozid** — *fiole* a 2 ml soluție apoasă injectabilă, conținând rutozid 80 mg (cutie cu 5 bucăți).

**Tarosin** — *comprimate* conținând rutozid 20 mg și acid ascorbic 50 mg (flacon cu 20 bucăți).

**Trombină uscată sterilă** — *pulbere* (flacon cu 2 g).

**Venostat** — *fiole* a 1 ml soluție injectabilă, conținând un factor enzimatic din veninul unei vipere (cutie cu 5 bucăți).

**Vitamina K<sub>3</sub>** — *fiole* a 1 ml soluție apoasă injectabilă, conținând menadion sodiu sulfat 10 mg (cutie cu 5 bucăți).

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

BIGGS R. — Human blood coagulation, haemostasis and thrombosis, ed. a II-a, ed. Blackwell, Oxford, 1976; GRIFFIN J. D., ELLMAN L. — Epsilon-aminocaproic acid, *Semin. Thromb. Haemost.*, 1978, 5, 27; O'REILLY R. A. — Vitamin K and the oral anticoagulant drugs, *Ann. Rev. Med.*, 1976, 127, 245; STENFLO J., SUTTHIE J. V. — Vitamin K — dependent formation of gamma-carboxyglutamic acid, *Ann. Rev. Biochem.*, 1977, 46, 157; THOMAS D. (sub red.) — Haemostasis, *Brit. Med. Bull.*, 1977, 33, 183—288; WAUTIER J. L., TOBELEM G., CAEN J. P. — Pharmacologie de l'hémostase, în „Pharmacologie Clinique” (sub red. Giroud J. P.), vol. II, Exp. Sci. Franç., Paris, 1978, p. 1 869—1 882.

## 17. MEDICAȚIA ANTITROMBOTICĂ

Această grupă cuprinde medicamente utile pentru tratamentul și profilaxia afecțiunilor tromboembolice. Ele sînt indicate diferențiat, profilactic sau curativ, împotriva trombozelor arteriale sau venoase, în condiții acute sau cronice, în funcție de mecanismul fiziopatologic al procesului trombogen și de modul intervenției lor în desfășurarea acestuia.

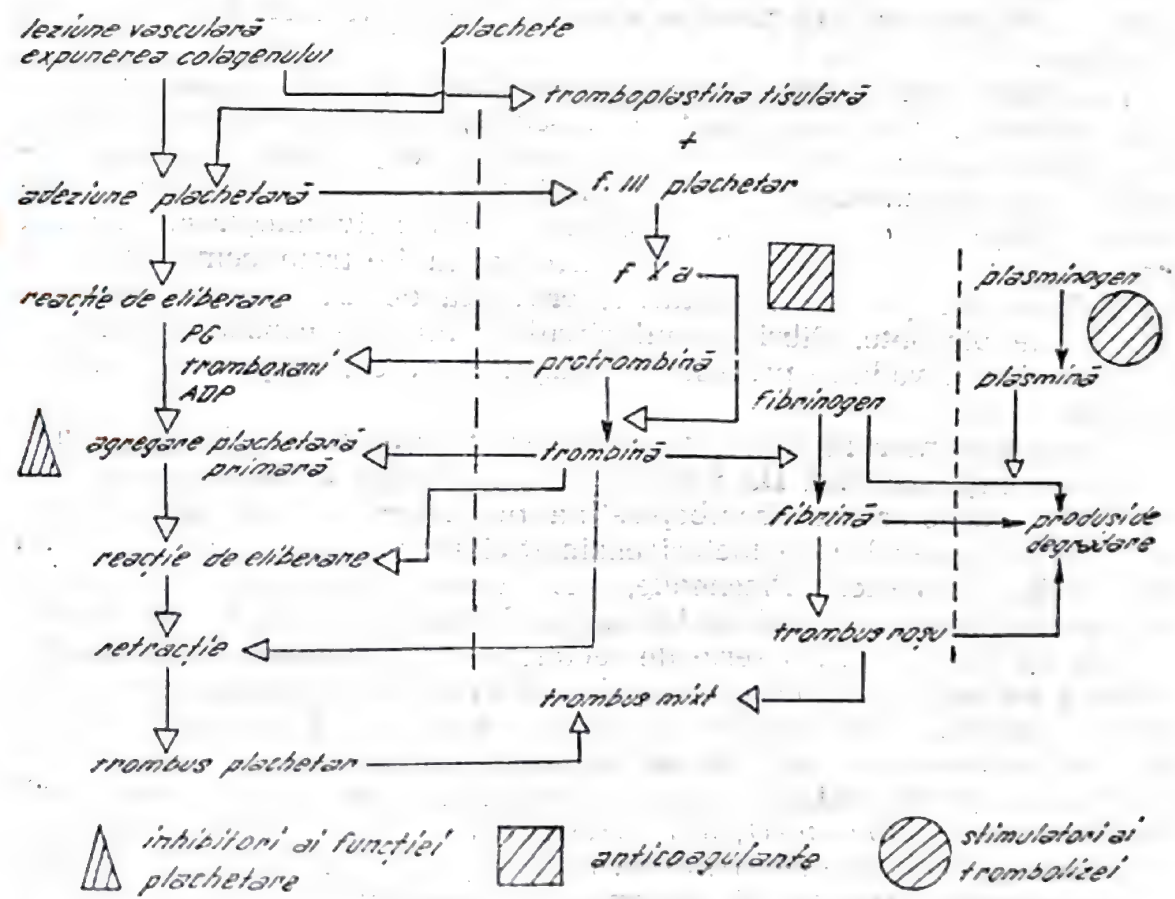


Fig. 57. — Procesul trombogenetic în artere; formarea trombusului roșu; tromboliza; locul de acțiune a medicamentelor antitrombotice.



Tromboza constă în formarea de cheaguri intravasculare, care obliterează parțial sau total lumenul, diminuind sau suprimând circulația în teritoriul respectiv. Fenomenul, o manifestare anarhică a procesului de hemostază, implică endoteliul vascular, fluxul sanguin, plachetele, proteinele coagulării din plasmă și plasmina. Acești factori intervin în măsură diferită, după cum tromboza se produce în artere, în vene, în cavitățile cardiace sau pe protezele valvulare și vasculare.

În cazul *trombozei arteriale*, factorul declanșator este *leziunea endoteliului vascular*, care determină formarea unui *trombus alb plachetar*. În cazul *trombozei venoase*, staza determină *activarea procesului coagulării singelui*, cu formarea unui *trombus roșu*. În condițiile trombozei intracardiace și pe suprafața protezelor valvulare sau vasculare, toți factorii trombogeni intervin în mod aproximativ egal.

Medicamentele antitrombotice pot acționa prin *inhibarea funcțiilor plachetare*, prin *inhibarea coagulării* sau prin *stimularea lizei trombusului*.

### 17.1. MEDICAMENTELE INHIBITOARE ALE FUNCȚIILOR PLACHETARE — ANTIAGREGANTELE PLACHETARE

Antiagregantele plachetare sînt medicamente capabile să inhibe *agregarea plachetară* și alte procese responsabile de formarea trombusului plachetar.

Plachetele sînt factorul hemostazei responsabil, în principal, de *tromboza arterială*. Leziunile peretelui vascular, îndeosebi cele de natură aterosclerotică, provoacă un *consum specific de plachete*, localizat, determinat de formarea trombusului plachetar la nivelul leziunilor endoteliale. Creșterea consumului de plachete, respectiv micșorarea duratei vieții acestora, sînt caracteristice pentru afecțiunile tromboembolice arteriale. Valvulele protetice, șunturile, provoacă de asemenea un consum specific de plachete. Fibrinogenul circulant nu este consumat decît în măsură mică, dovadă că procesul de coagulare nu este important în *tromboza arterială*.

Plachetele intervin direct în formarea trombusului arterial, intrînd în componența acestuia. De asemenea ele eliberează o fosfolipidă — factorul III plachetar sau tromboplastina plachetară — care participă la formarea complexelor de factori enzimatici activi, aparținînd sistemului coagulării plasmatice. Plachetele, prin intermediul unei glicoproteine conținute în membrană, *aderă* de collagenul descoperit prin leziunea endotelială, apoi *eliberează* o serie de factori — în principal ADP, care determină formarea unui *agregat plachetar*. În continuare acesta este infiltrat și învăluit de un *cheag de fibrină*, format sub influența trombinei (a cărei activare este inițiată de factorul III plachetar). *Trombusul alb* rezultat se poate extinde prin amplificarea procesului de coagulare, rezultînd un *trombus mixt*, alb și roșu. *Fenomenele ischemice consecutive obturării arteriale* se manifestă fie local, fie la distanță, prin embolii plachetare sau rezultate prin fragmentarea trombusului mixt.

Funcțiile plachetare sînt controlate de nivelul AMPc din celule. *Adenilatul ciclic* inhibă agregarea plachetară și este în interrelație cu siste-

mul prostaglandinic —  $\text{PGE}_2$  și  $\text{PGD}_2$  din plachete, împreună cu prostaciclina vasculară, care au proprietăți antiagregante și tromboxanii, cu proprietăți agregante plachetare. Tromboxanul  $\text{A}_2$  ( $\text{TXA}_2$ ) inhibă adenilciclaza, favorizează reacția de eliberare și accelerează agregarea plachetară. El este în echilibru funcțional cu prostaciclina ( $\text{PGI}_2$ ), un alt tip de prostaglandină, care se formează în endoteliul vascular după aderarea trombocitelor.

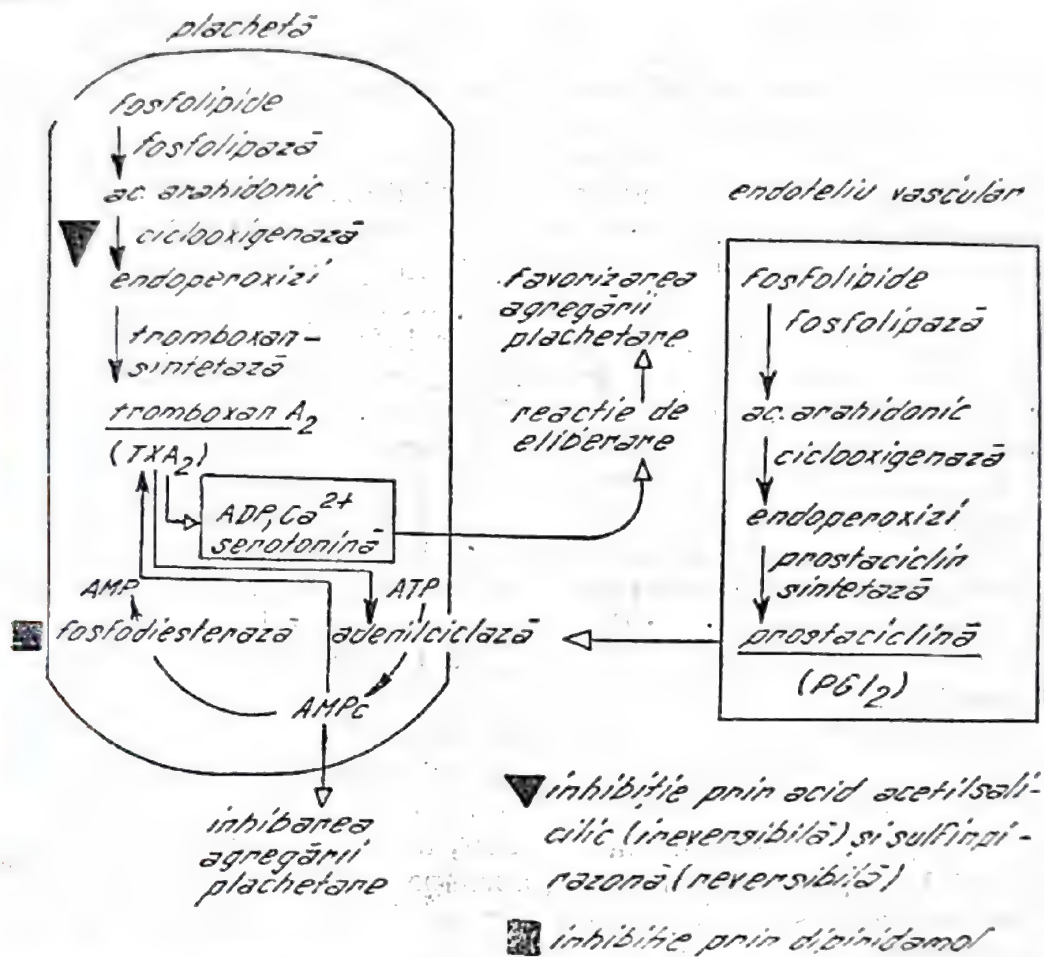


Fig. 58. — Tromboxanii, prostaciclina, AMPc și agregarea plachetară; influențe medicamentoase.

Prostaciclina stimulează adenilciclaza și crește cantitatea de AMPc din plachete, inhibându-le consecutiv agregarea. Dezechilibrarea sistemului tromboxani plachetari — prostaciclina endotelială determină virajul patologic al hemostazei.

O serie de medicamente au proprietatea de a inhiba funcțiile plachetare. Ele prelungesc timpul de sîngerare și pot împiedica adeziunea și agregarea (provocată de adrenalină, collagen și ADP). De asemenea ele pot prelungi viața plachetelor, mai scurtă în bolile arteriale tromboembolice sau în prezența materialelor protetice.

În condiții clinice au fost obținute unele rezultate favorabile în boala coronariană, în afecțiunile vaselor cerebrale, la bolnavii cu valvule cardiace protetice și la cei cu proteze vasculare. Eficacitatea terapeutică reală a antiagregantelor plachetare este încă în curs de evaluare.





**Acidul acetilsalicilic** (*acetylsalicylic acid, aspirin*), analgezic, antiinflamator și antipiretic din grupa salicilaților, are acțiune antiagregantă plachetară de lungă durată. Administrat oral într-o doză unică de 650 mg, prelungește timpul de sîngerare timp de 2—4 zile (în funcție de primirea plachetelor). Efectul se datorește probabil inactivării ireversibile, prin acetilare, a ciclooxygenazei, cu blocarea consecutivă a sintezei unor compuși de tip prostaglandină. Dozele mici inhibă electiv formarea de tromboxani în plachete, ceea ce determină blocarea reacției de eliberare, respectiv împiedică agregarea plachetară. Dozele mari inhibă și formarea prostaciclinei la nivelul endoteliului vascular, acțiune nefavorabilă, care antagonizează proprietatea antiagregantă. Inhibarea funcțiilor plachetare se evidențiază, în laborator, prin diminuarea agregării provocate de adrenalină, collagen și concentrații mari de ADP. Acidul acetilsalicilic nu afectează procesul de adeziune și nu prelungește viața plachetelor.

Studii controlate de lungă durată, făcute pe un număr mare de bolnavi cu infarct de miocard și accidente ischemice cerebrale, au arătat unele rezultate favorabile. La bolnavii cu infarct în antecedente, acidul acetilsalicilic scade frecvența mortalității cu circa 16% și diminuează riscul de reinfarctizare cu 21%. La bolnavii cu un accident cerebral în antecedente, tratamentul îndelungat cu acid acetilsalicilic scade frecvența recăderilor și mortalitatea, cu o semnificație mai mare la bărbați decît la femei. Dozele folosite au fost de 1 g zilnic, dar eficacitatea este probabil aceeași pentru 0,3—0,5 g odată la 2—3 zile. O altă situație în care acidul acetilsalicilic s-a dovedit eficace este trombocitemia, cu agregarea spontană a plachetelor (în boli mieloproliferative și maligne), unde o singură doză de 0,3 g atenuează, pentru 2—3 zile, cianoza și durerile în extremități.

Tratamentul îndelungat cu 1 g de acid acetilsalicilic zilnic (2 comprimate) provoacă relativ frecvent reacții adverse, dar acestea sînt de regulă minore. Astfel, în decursul unui an de tratament au fost semnalate: pirozis, greață și vomă la 10—20% dintre bolnavi, constipație, melenă, gută la 1% și hematemeză la aproape 0,1%. Dozele mai mici, 0,3—0,5 g la 2—3 zile, sînt mai bine suportate. Hemostaza deficitară și alergia la salicilați contraindică medicamentul.

Caracterul ireversibil al inhibiției, pe care acidul acetilsalicilic o provoacă la nivelul plachetelor, face ca proprietățile farmacocinetice să fie puțin importante, relativ la acțiunea antiagregantă plachetară. Medicamentul administrat pe cale orală este hidrolizat în proporție mare în mucoasa gastrointestinală, în sînge și ficat. Forma neschimbată, activă (capabilă să acetileze) realizează în sînge concentrații mici (0,02 mg/ml), dar suficiente pentru eficacitate.

**Sulfinpirazona** (*sulfinpyrazone, anturan*) este un metabolit al fenilbutazonei, folosit ca antigutos — uricozuric. Ca și acidul acetilsalicilic inhibă ciclooxygenaza plachetară, împiedicînd sinteza tromboxanilor, respectiv blocînd reacția de eliberare. Efectul este însă reversibil, fiind de durată relativ scurtă. Este micșorată agregarea indusă prin collagen, adrenalină și ADP. În plus, sulfinpirazona micșorează capacitatea de aderență a plachetelor de endoteliul vascular lezat și prelungește timpul de supraviețuire a acestora în bolile tromboembolice.



Studii clinice controlate, făcute la bolnavi care au avut un *infarct miocardic*, au arătat că sub tratamentul cu sulfinpirazonă, pe timp de 8 luni, mortalitatea scade cu aproape 50%; frecvența reinfarctizării este de asemenea semnificativ redusă. Cercetarea comparativ cu acidul acetilsalicilic a arătat o eficacitate asemănătoare. La bolnavii cu un accident vascular cerebral în antecedente sulfinpirazona nu s-a dovedit eficientă, nici relativ la recăderi, nici la mortalitate. Au fost semnalate unele rezultate favorabile privind reducerea accidentelor tromboembolice la purtătorii de valve cardiace artificiale și la bolnavii cu șunturi arteriovenoase.

Sulfinpirazona se absoarbe repede din intestin. Se elimină în majoritate sub formă neschimbată, pe cale renală. Timpul de înjumătățire în plasmă este de 2—5 ore.

Se administrează oral, dozele necesare pentru inhibarea funcțiilor plachetare fiind de 200 mg de 4 ori/zi (la mese, sau cu lapte). La bolnavii coronarieni tratamentul se administrează pe perioade lungi, începând cu a 2-a lună de la infarctul acut.

Reacțiile de *intoleranță gastrică* sînt relativ frecvente. Au fost semnalate, de asemenea, rareori, sîngerări gastrointestinale, *exanteme* cutanate și, foarte rar, anemie, leucopenie, trombocitopenie, agranulocitoză. În general se apreciază că este mai greu suportată decît acidul acetilsalicilic.

Sulfinpirazona este contraindicată la bolnavii cu ulcer gastric sau duodenal, la cei cu boli parenchimatoase renale sau hepatice grave, ca și în prezența alergiei la medicament și la compușii înrudiți, cu nucleu pirazolic (aminofenazonă, noraminofenazonă, fenilbutazonă etc.). Litiaza uratică și nefropatia gutoasă sînt alte contraindicații. Este necesară prudență atunci cînd se asociază cu alte antiagregante plachetare și cu anticoagulante. De asemenea trebuie avut în vedere că sulfinpirazona crește și prelungește efectul antidiabeticilor orale, a sulfamidelor și penicilinelor.

**Dipiridamolul** (*dipyridamol*, *cleridium*, *persantin*), medicament cunoscut, dar puțin eficient ca antianginos, este un inhibitor al funcțiilor plachetare. Dipiridamolul *prelungește durata de supraviețuire a plachetelor*, scurată la purtătorii de valvule cardiace artificiale, *micșorează capacitatea de aderare a plachetelor in vitro*, *diminuează agregarea* și reacția de eliberare indusă de ADP, adrenalină, collagen și trombină. Biochimic a fost descrisă o *creștere a cantității de AMPc* în plachete, ca urmare a inhibării fosfodiesterazei (cu împiedicarea consecutivă a desfacerii adenilatului ciclic).

Administrat în doze mari, 300—800 mg/zi, dipiridamolul poate reduce incidența emboliilor la purtătorii de valvule protetice. Se poate asocia medicației anticoagulante. Asocierea cu aspirina permite folosirea de doze mai mici (100 mg/zi). Eficacitatea profilactică în accidentele cerebrovasculare și la coronarieni nu a fost dovedită.

Ca reacții adverse au fost semnalate cefalee vasculară, greață și vomă, care sînt frecvente la dozele mari.

**Ticlopidina** (*ticlopidine*, *ticlid*) este un compus de sinteză care *diminuează adezivitatea și agregarea plachetară* și prelungește timpul de



singerare. Sub influența medicamentului se produce o creștere a cantității de prostaglandine endoplachetare cu funcție antiagregantă —  $\text{PGE}_2$ ,  $\text{PGD}_2$ . Efectul se instalează în 1—4 zile de la începerea tratamentului și se poate menține până la 4 zile după oprirea acestuia.

Se administrează oral 0,25—0,50 g/zi (la mese), fiind utilă îndeosebi pentru prevenirea și corectarea tulburărilor plachetare induse prin circuitele extracorporeale, în chirurgie și în hemodializa cronică.

Ticlopidina poate provoca tulburări digestive minore. Este contraindicată în hemopatiile cu timp de singerare prelungit. Asocierea cu anticoagulante, acid acetilsalicilic, sulfpirazonă și cu antiinflamatorii nesteroidiene impune supraveghere atentă.

Dextranul 70 este un polizaharid care formează o soluție coloidală, folosită ca substituent de plasmă. Inhibă funcțiile plachetare *in vivo* și poate prelungi timpul de singerare. Ameliorează microcirculația și împiedică staza, diminuând procesul de formare a agregatelor plachetare și scăzând hipercoagulabilitatea sîngelui. Este util pentru profilaxia trombozelor după intervențiile chirurgicale, ginecologice și ortopedice. Se introduce intravenos în soluție de 6%, 250—500 ml la începutul anesteziei, 500 ml la sfîrșitul intervenției chirurgicale, în prima zi și a doua zi după aceasta, apoi de 2 ori/săptămînă, tot timpul cît bolnavul păstrează repaus la pat.

Ca efecte nedorite poate provoca senzație de greutate în piept și wheezing, erupții urticariene, rareori reacții anafilactice grave. Este contraindicat la bolnavii cu anemie severă, trombocitopenie și hipofibrinogenemie.

## 17.2. ANTICOAGULANTELE

Anticoagulantele sînt medicamente care împiedică procesul coagulării, acționînd la nivelul sistemului plasmatic responsabil de gelificarea sîngelui.

Sistemul plasmatic al coagulării este format dintr-un grup de 13 proteine și glicoproteine, activate secvențial în cadrul unor reacții înlănțuite, în cascadă, la care participă ca substrat, accelerator sau enzimă. Prima reacție esențială constă, în activarea factorului X. Aceasta se poate realiza pe cale intrinsecă, incluzînd factorul XII (activat prin contactul cu o suprafață procoagulantă și sub influența sistemului kininic plasmatic), factorul XI, factorul IX și factorul VIII (cuplat, împreună cu ioni de calciu, cu o fosfolipidă plachetară). O altă cale de activare este cea extrinsecă, implicînd un complex care cuprinde tromboplastina tisulară (factorul III) și factorul VII. Cea de-a doua reacție esențială constă în transformarea protrombinei în trombină sub influența unui complex format din factorul X activat, ioni de calciu și factorul V activat, cuplat de o fosfolipidă plachetară. Acest complex, cu funcție protrombinazică, exercită o acțiune proteolitică asupra protrombinei, din care desface un fragment peptidic, rezultînd trombină. Produsul final al coagulării plasmatice este fibrina, care se formează prin polimerizarea fibrinogenului, modificat sub acțiunea proteolitică a trombinei. Rețeaua tridimensională de fibrină este stabilizată sub acțiunea transglu-

taminazică a factorului XIII. Cheagul roșu rezultat este consolidat prin sinereză și retracție, realizând hemostaza definitivă.

Așa cum o dovedește consumul mare de fibrinogen, coagularea singelui, formarea trombusului de fibrină, constituie factorul principal în tromboza venoasă. Staza determină inițierea coagulării, rezultând un trombus friabil, slab fixat de peretele venos, capabil să genereze accidente embolice. Imobilizarea la pat după intervenții chirurgicale și ortopedice, infarct de miocard etc., favorizează tromboza venoasă. Riscul crește considerabil în situațiile care amplifică staza venoasă, cresc viscozitatea singelui sau dezechilibrează balanța coagulolitică fiziologică: insuficiență cardiacă, policitemie, macroglobulinemie, cancer, folosirea de anticoncepționale orale etc.

Considerând importanța coagulării în tromboza venoasă, anticoagulantele sînt utile îndeosebi pentru profilaxia primară a trombozei ve-

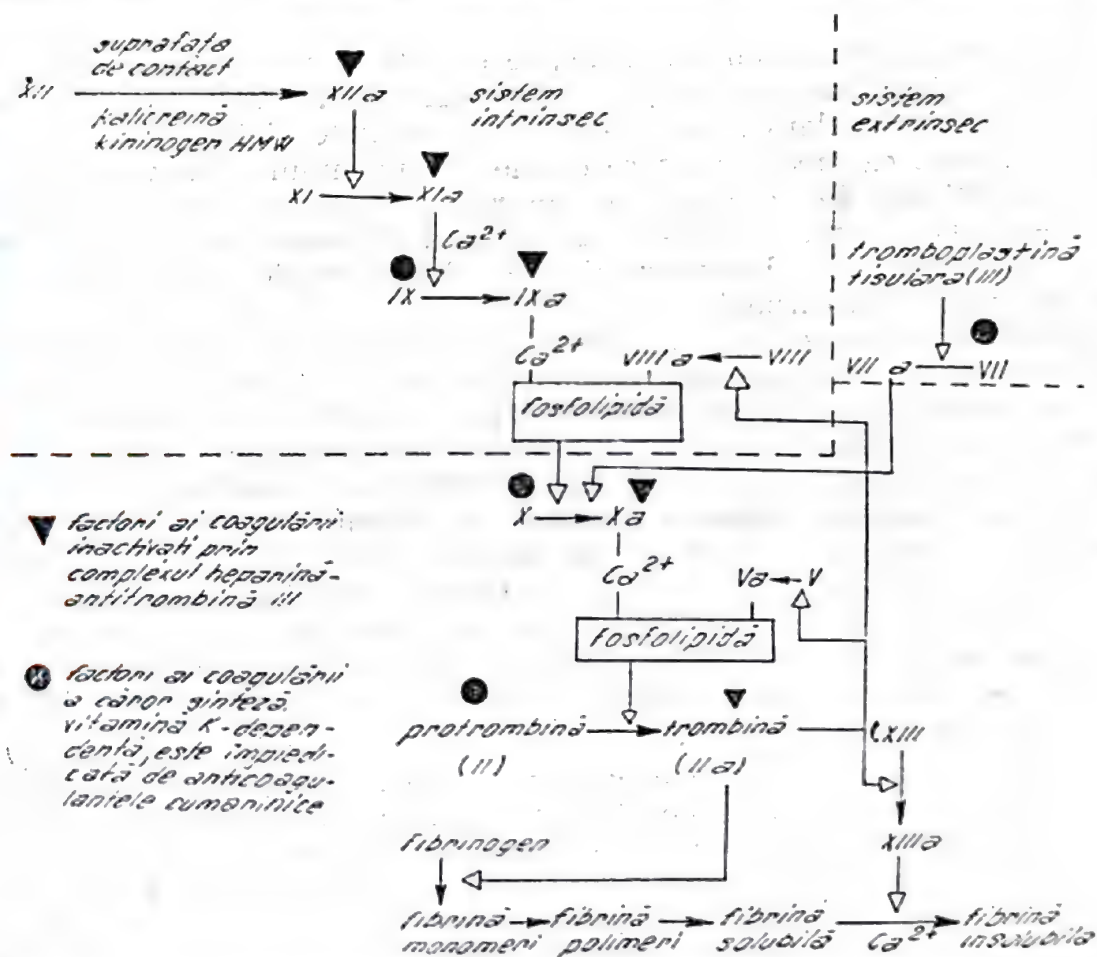


Fig. 59. — Coagularea singelui și locul de acțiune a heparinei și anticoagulantelor cumarinice.

noase, împiedicînd generarea trombusului, ca și pentru profilaxia secundară, împiedicînd extinderea cheagului și accidente embolice. De asemenea pot fi folosite la purtătorii de valvule cardiace protetice (de preferat în asociație cu antiagregante plachetare).



Tratamentul cu anticoagulante trebuie controlat clinic și biologic, atât în scopul realizării beneficiului terapeutic, cât și pentru a evita accidentele hemoragice prin supradozare.

Complicația majoră este reprezentată de *hemoragii*, care survin de regulă atunci când se administrează doze prea mari de anticoagulante, sau pot apare pentru dozele obișnuite, la bolnavii cu insuficiență hepatică sau renală. Riscul este mult crescut în caz de deficit al hemostazei, dobândit sau congenital, care constituie o contraindicație absolută. Vîrsta înaintată, preexistența unor leziuni care sîngerează sau pretează la sîngerare (ulcer gastroduodenal în evoluție, accidente cerebrovasculare etc.), intervențiile chirurgicale, traumatismele sînt alți factori de risc care contraindică medicația anticoagulantă sau impun prudență, după caz.

### 17.2.1. HEPARINA

Heparina, un *polizaharid anionic*, se găsește în mastocite, în mucoasa intestinală și în multe alte țesuturi ale animalelor superioare, sub o formă macromoleculară (g.m. 750 000), cu activitate biologică slabă. Preparatul folosit ca medicament se obține din plămînul de bovine și mucoasa intestinală de porcine. Este un polimer cu greutatea moleculară 15 000—20 000, format din 8—15 secvențe a 2 dizaharide, D-glucozamină-acid-L-iduronic și D-glucozamină-acid-L-glucuronic, cuprinzînd grupe acide sulfat și carboxil.

*Acțiunea anticoagulantă* a heparinei, de tip fiziologic, se exercită direct asupra unor factori plasmatici ai coagulării. Ea este imediată, de durată relativ scurtă și se evidențiază atât *in vitro* cât și *in vivo*.

*In vitro* sîngele devine incoagulabil la o concentrație de heparină de 1 unitate/ml. Injectarea intravenoasă a 10 000 u la un adult de 70 kg face sîngele incoagulabil pentru o perioadă de 15 minute, apoi coagulabilitatea revine treptat în 4—8 ore, cu un timp de înjumătățire al efectului de circa 1,5 ore (mai mult în insuficiența renală și la cirofici). În cazul injectării subcutanate efectul anticoagulant se instalează după 1/2 oră și se menține 8—12 ore. Concentrația activă *in vivo* este de 3 unități/ml, mai mare decît cea activă *in vitro*, probabil datorită legării în proporție mare de fibrinogen.

Inhibarea coagulării este consecința cuplării heparinei cu un cofactor, o alfa<sub>2</sub>-globulină plasmatică, *antitrombina III*. Acest cofactor, inactivează lent și progresiv proteine enzimatice cu funcție de serinesteraze, care intervin în coagulare: trombină, factori XII a, XI a, VII a, X a, plasmină, kalicreină. Acțiunea antitrombinei III este mult accelerată de cuplarea cu heparina, care îi determină modificarea conformației, crescîndu-i afinitatea pentru proteinele coagulării. Factorul X a și trombina sînt foarte sensibili, fiind inactivați în prezența urmelor de heparină. Aceasta explică de ce hipercoagulabilitatea este diminuată chiar la doze mici de anticoagulant, în timp ce efectul terapeutic în condiții de tromboză manifestă necesită doze mai mari.

Heparina *clarifică plasma lipemică*. Efectul se exercită prin intermediul lipoproteinlipazei, enzimă care, eliberată din țesuturi, hidrolizează

zează trigliceridele din componența chilomicronilor și lipoproteinelor VLD.

Heparina este inactivă pe cale orală, deoarece este degradată de sucurile digestive. Molecula sa polară nu poate trece prin membrană. Nu se absoarbe prin mucoasa bucală. Se distribuie extracelular, cu un volum

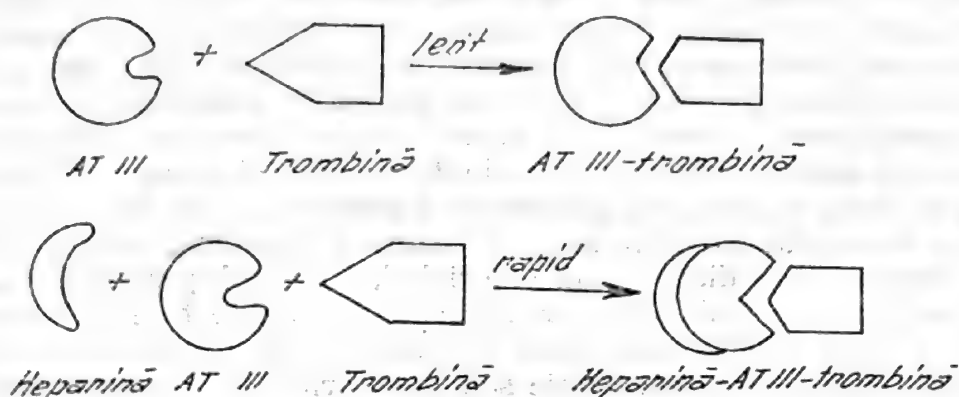


Fig. 60. — Creșterea afinității antitrombinei III (AT III) pentru trombină, sub influența heparinei.

de distribuție de aproximativ 9 l la adultul de 70 kg. Nu trece prin bariera placentară. Este captată în parte de sistemul reticuloendotelial. Este metabolizată în majoritate în ficat. Cantitatea eliminată urinar, sub formă neschimbată, reprezintă mai puțin de 20% din doza administrată. Timpul de înjumătățire a concentrației plasmatice este dependent de doză, fiind de circa o oră, respectiv 2 ore, pentru dozele de 100 și 400 u/kg.

Deoarece compoziția diferitelor preparate de heparină este diferită, aceasta se dozează obișnuit biologic. *Unitatea internațională* (respectiv cea națională) corespunde activității anticoagulante specifice produsă de 0,0077 mg etalon internațional (național). Farmacopeea Română (ediția a IX-a) prevede că heparina trebuie să aibă o activitate biologică de cel puțin 95 u.i./mg, când este preparată din plămîni și 140 u.i./mg când este preparată din alte țesuturi (raportat la substanța uscată). În mod obișnuit se consideră că 100 unități corespund la 1 mg.

Heparina se poate introduce *intravenos*, discontinuu sau în perfuzie, și *subcutanat*. Pentru injectarea intravenoasă se recomandă o doză inițială de 10 000 u *heparină-sare sodică*, urmată de 5 000—10 000 u la fiecare 4—6 ore (de preferință printr-un cateter lăsat pe loc). La copii se administrează inițial 100 u/kg, apoi 50—100 u/kg la fiecare 4 ore. Perfuzia la adult se face introducînd la început 5 000—10 000 u direct în tubul către venă, apoi 1 000 u/oră cu debit constant (cite 100 ml *soluție glucozată izotonă*, conținînd 6 000 u, pentru fiecare 6 ore). În scop profilactic se recomandă injectarea subcutanată de doze mici de *heparină-sare calcică* (*calciparine*) — cite 5 000 u la fiecare 8—12 ore. Acest preparat conține 25 000 u/ml, permițînd injectarea de cantități mici — cite 0,2 ml odată (volumul mare de lichid poate fi cauză de hemoragie).

Dozarea anticoagulantului trebuie făcută cu grijă, pentru a obține efectul terapeutic fără accidente hemoragice. De aceea este necesară supravegherea clinică și biologică a bolnavului. Coagularea sîngelui sub



heparină se investighează folosind teste de eficacitate, care explorează coagulabilitatea globală și teste de securitate, care evaluează factorii interesați specific de anticoagulant. Pentru urmărirea *eficacității* se folosesc: *timpul de coagulare* (Lee-White), cel mai puțin sensibil, care trebuie menținut de 2—3 ori mai mare decât valoarea normală, *timpul de recalcifiere* (Howell), care trebuie menținut de 2—2 1/2 ori mai mare decât valoarea normală, *timpul de cefalină* (tromboplastină parțială) și *timpul de cefalină — caolin* (timpul de cefalină activat), cel mai sensibil, care trebuie menținute de 2 ori mai mari decât valoarea normală. Pentru *securitatea tratamentului* se urmărește *timpul de trombină* (pune în evidență, orientativ, cantitatea de fibrinogen și aproximează heparinemia), a cărei valoare nu trebuie să o depășească, de 2—3 ori, pe cea normală. Controlul singelui se face înaintea injectării, pentru administrarea intravenoasă discontinuă și oricând, în cazul perfuziei. Când heparina se introduce subcutanat recoltarea singelui se face la 6 ore de la injecție. Testele de coagulare sînt obligatorii cînd se folosesc doze mari curativ și trebuie efectuate zilnic sau de 2 ori/zi la începutul tratamentului.

Prin acțiunea sa de tip fiziologic, rapidă și de durată scurtă, heparina este un anticoagulant prețios terapeutic. Ea este indicată pentru *tratatamentul trombozelor venoase profunde* (5 000—10 000 u intravenos la fiecare 4—6 ore, timp de 6—10 zile, continuînd cu un anticoagulant cumarinic). Poate fi folosită, fără riscuri, în caz de tromboză venoasă și la femeia însărcinată. Reprezintă medicația de ales în *embolia pulmonară* (sînt necesare doze mari, 10—15 000 u la 4 ore, timp de 12—24 ore, apoi 5—10 000 u la 4 ore, în funcție de testele de coagulare, timp de cel puțin 15 zile, continuînd cu un anticoagulant cumarinic). Alte indicații sînt infarctul acut de miocard, protezele valvulare, cardiopatiile mitrale. În caz de coagulare intravasculară diseminată pot fi utile doze mici de heparină (5 u/kg și oră în perfuzie intravenoasă, în asociație cu transfuzia de plachete).

În ultimul timp injectarea subcutanată de doze mici este larg folosită pentru *profilaxia trombozelor venoase*, după intervenții chirurgicale sau în alte situații (se injectează 5 000 u cu 2 ore înainte de intervenție, apoi cîte 5 000 u la fiecare 8—12 ore, timp de 7 zile, sau mai mult).

Heparina poate fi cauză de *hemoragii*, dar acestea sînt rare cînd tratamentul se face corect. Sîngerările digestive și genitale semnalează de obicei leziuni locale. Frecvența accidentelor hemoragice este mai mare la femeile în vîrstă. Hemoragiile sînt, de regulă, *ușor de controlat*, considerînd durată scurtă a efectului anticoagulant. La nevoie se folosește ca antidot specific *protamina*. În anumite situații, de excepție, heparina poate favoriza trombozele; aceasta se datorește fie consumului antitrombinei III, fie creșterii agregării plachetare prin mecanism imun. Alte accidente, rare, sînt de natură alergică: febră și frison, erupții urticariene, chiar șoc anafilactic, trombocitopenie. S-au semnalat de asemenea alopecie trecătoare și diaree. Folosirea îndelungată poate fi cauză de osteoporoză și fracturi spontane.

Heparina este contraindicată în prezența hemoragiilor sau tendinței la hemoragii, a ulcerului gastric sau duodenal activ, a accidentelor vas-



culare cerebrale, la bolnavii cu endocardită bacteriană acută, după intervențiile pe sistemul nervos central. Este necesară prudență la bolnavii cu hipertensiune arterială, afectarea vaselor retinei, insuficiență hepatică și renală, antecedente ulcerose, vîrstă înaintată. În timpul tratamentului trebuie evitate traumatismele. De asemenea heparina este contraindicată la bolnavii cu alergii specifică la anticoagulant și trebuie folosită cu prudență la alergici, în general. Prescrierea simultană de acid acetilsalicilic și alte antiinflamatorii nesteroidiene, antiagregante plachetare sau anticoagulante cumarinice impune o grijă deosebită (crește riscul de hemoragie). În caz de perfuzie este recomandabil să se evite amestecul, în același flacon, de alte medicamente (incompatibilități multiple); soluția pentru perfuzie nu trebuie să aibă un pH prea acid.

### 17.2.2. ANTICOAGULANTELE CUMARINICE

În această grupă sînt cuprinși cîțiva derivați de 4-hidroxicumarină și de indan-1,3-dionă, care acționează ca *antivitamine K* și sînt *activi pe cale orală*.

Acțiunea anticoagulantelor cumarinice este prezentă numai *in vivo*. Ea se instalează *lent* și este de *lungă durată*. După administrarea unui asemenea anticoagulant se produce diminuarea progresivă a concentrației de protrombină (factor II), factor VII, factor IX și factor X, funcție de timpul de înjumătățire al acestora. Primul afectat este factorul VII, care are un timp de înjumătățire de 4 ore, apoi factorul IX și factorul X (timp de înjumătățire 24, respectiv 36 ore) și, ultimul, protrombina (timp de înjumătățire 4 zile). Sînt necesare 5—7 zile pentru scăderea semnificativă a activității tuturor acestor factori. Durata efectului anticoagulant este de 2—10 zile după întreruperea tratamentului, timp necesar refacerii cantității fiziologice de factori ai coagulării.

Anticoagulantele cumarinice *interferează sinteza hepatică a factorilor coagulării, dependentă de vitamina K*. Ele intervin în faza finală a acestui proces, care constă în introducerea unei a doua grupări carboxil în resturile de acid glutamic de pe proteinele precursorare. Radicalii gama-carboxiglutamici rezultați sînt capabili să lege ionii de calciu, necesari pentru fixarea factorilor activați de fosfolipidele plachetare. Anticoagulantele cumarinice blochează procesul de carboxilare, datorită împiedicării transformării formei epoxi a vitaminei K în forma hidroxichinonă, indispensabilă pentru această reacție. Antagonizarea vitaminei K este probabil de tip competitiv și se datorește analogiei structurale. Ca urmare a deficitului vitaminic apar în plasmă precursori inactivi ai factorilor coagulării interesați — așa-numiți PIVKA (*protein induced by vitamin K absence*).

Anticoagulantele cumarinice *se absorb bine din tubul digestiv*. În plasmă se leagă în proporție mare de albumină (90—99%). Sînt în majoritate metabolizați în ficat; există *variații individuale mari ale vitezei de biotransformare*. Timpul de înjumătățire în plasmă este cuprins între 2,5 ore pentru etilbiscumacetat și 42 ore pentru warfarină. Trec prin bariera placentară și în lapte.



Administrarea se face pe cale orală. În general se folosesc inițial doze de atac, 2—3 zile, apoi se continuă cu doze de întreținere. Actualmente există tendința de a recomanda de la început doze relativ mici. Deoarece efectul este deplin abia după 5—7 zile, dozele de întreținere nu trebuie modificate la intervale mai mici.

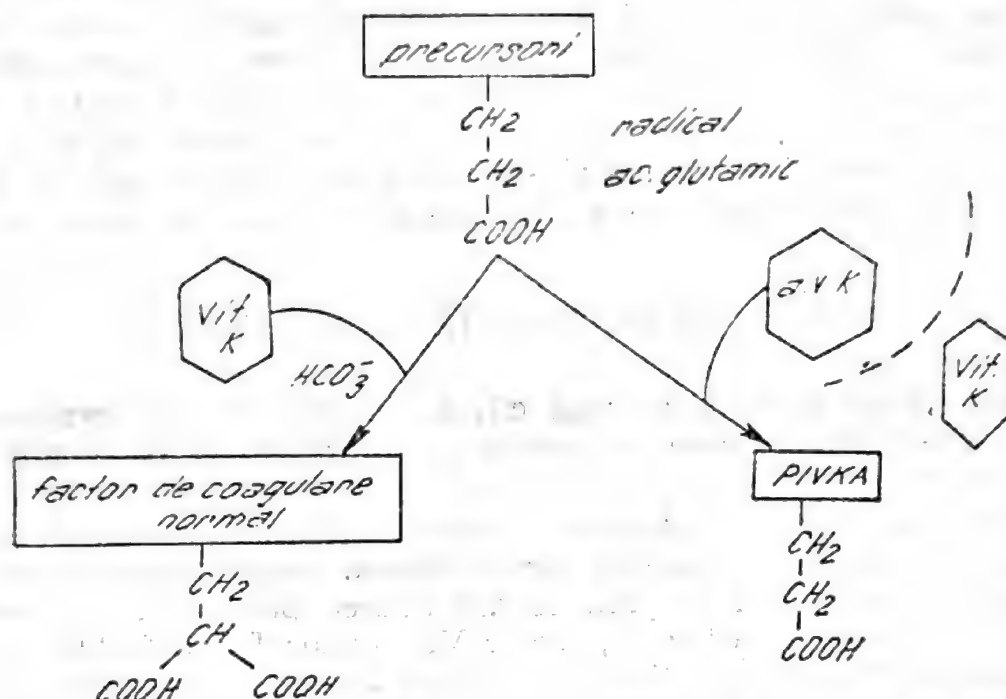


Fig. 61. — Acțiunea antivitamină K a anticoagulantelor cumarinice.

Dozarea trebuie obligatoriu controlată prin probe de laborator. Pentru aprecierea eficacității se efectuează, ca și în cazul heparinei, teste care măsoară coagulabilitatea globală — timpul de recalcifiere, timpul cefalină-caolin, care trebuie menținute la valori de 2 ori mai mari decât cea normală. Pentru aprecierea securității tratamentului, respectiv pentru evitarea accidentelor hemoragice, se urmărește timpul Quick (pune în evidență factorii I, II, V, VII și X) sau trombotestul (timp Owren, măsoară factorii II, VII, IX și X). Timpul Quick nu trebuie să fie mai mare decât de 2 ori valoarea normală (12 secunde), ceea ce corespunde aproximativ unei activități protrombinice de 25% (normal 100%). În cazul folosirii trombotestului activitatea protrombinică trebuie menținută la 5—15%. Valori sub aceste cifre semnaleză un risc mare de hemoragie și impun micșorarea dozei. În cursul tratamentului de atac și al stabilirii dozei de întreținere (în condiții de spitalizare) controlul de laborator se face la 2—3 zile; pentru tratamentul ambulator, de durată, timpul Quick se efectuează la intervale de 2—3 săptămâni.

Anticoagulantele cumarinice sînt actualmente utilizate limitat din cauza maniabilității lor dificile. Ele nu pot fi folosite ca medicație de urgență, deoarece efectul se instalează lent — se recomandă începerea tratamentului cu heparină și continuarea cu un anticoagulant cumarinic (introdus cu 36—48 ore înaintea opririi heparinoterapiei).

În *trombozele extensive ale venelor profunde* la nivelul membrelor inferioare, tratamentul se începe cu heparină intravenos, fiind continuat, după 2—7 zile, cu anticoagulantul oral, care se administrează 6—12 săptămîni (mai mult în caz de recidivă). Anticoagulantele cumarinice sînt utilizate și pentru *profilaxia trombozelor venoase și a accidentelor embolice* consecutive, după intervențiile chirurgicale, în condiții de risc crescut (sînt inferioare însă heparinei, injectată în doze mici subcutanat). De asemenea pot fi administrate timp îndelungat în caz de tromboflebite recurente. Mulți chirurghi consideră că bolnavii cu valvule cardiace protetice trebuie tratați toată viața cu anticoagulate. Grefa de venă coronariană, ca și grefele sau endarteriectomia la alte niveluri, recomandă de asemenea administrarea de anticoagulate orale timp de circa 3 luni. Bolnavii cu hipertrofie de atriu sîng prin stenoză mitrală pot beneficia de tratamentul anticoagulant, îndeosebi înainte de defibrilare sau dacă prezintă embolii recurente. Rezultatele obținute în infarctul de miocard sînt în general pozitive pentru tratamentul de scurtă durată, dar discutabile pentru administrarea îndelungată. În accidentele cerebrovasculare beneficiul este depășit de riscul sîngerării intracraniene. În general, în toate situațiile de tromboză arterială sînt de preferat antiagregantele plachetare.

*Accidentele hemoragice* sînt frecvente în cursul tratamentului cu anticoagulate cumarinice. Ele sînt favorizate de riscul mare de supradozare, legat de variațiile individuale în comportarea farmacocinetică, precum și de interferențele determinate de diferite stări patologice sau de unele medicamente asociate. Ulcerul în evoluție, leziunile canceroase, hipertensiunea arterială, traumatismele și alte leziuni care pretează la sîngerare, pot declanșa hemoragia chiar la dozele obișnuite. Se pot produce, în ordine descrescîndă a frecvenței, echimoze, hematurie, metroragie, melenă sau scaune cu sînge, epistaxis, hematoame, gingivoragii, hemoptizie, hematemeză. Pericolul hemoragiilor abundente este mare, ținînd seama de efectul anticoagulant prelungit. De aceea aceste medicamente trebuie folosite sub control medical, cu investigarea periodică obligatorie a coagulării sîngelui. Dacă în timpul tratamentului devine necesară o intervenție chirurgicală, se continuă medicația anticoagulantă, antagonizîndu-i efectul pentru 3—4 zile prin administrarea unei doze unice de 5 mg fitomenadionă, cu o zi înaintea operației; o altă posibilitate constă în înlocuirea cumarinicului prin doze mici de heparină, injectate subcutanat, timp de 3 zile preoperator și 3 zile postoperator. Hemoragiile provocate de anticoagulantele orale se tratează cu *fitomenadionă*, care este antidotul specific; în cazurile grave se fac transfuzii cu plasmă proaspătă sau concentrate de complex protrombinic.

Alte reacții adverse, rare, constau în erupții cutanate, febră, leucopenie, probabil de natură alergică. Foarte rar pot apărea leziuni necrotice ale pielii, mai ales la nivelul sînilor, de patogenie neprecizată. Derivații de indandionă sînt relativ toxici — s-au semnalat leziuni hepatice, leziuni renale, diaree severă.

Anticoagulantele orale sînt contraindicate în prezența sindroamelor hemoragice, a leziunilor susceptibile de sîngerare, în caz de intervenții operatorii neurologice sau oculare, la bolnavii cu ulcer gastroduodenal



în evoluție sau recent, cu hipertensiune arterială malignă sau cu accidente cerebrovasculare. Nu trebuie folosite în caz de insuficiență hepatică sau insuficiență renală gravă; în general se impune prudență la hepatici și la renali. Alergia specifică este o altă contraindicație. Utilizarea în timpul sarcinii și alăptării nu este recomandabilă. La bătrâni este necesară grijă deosebită. În caz de intervenții chirurgicale sau extracții dentare tratamentul se modifică, după caz; administrarea nu trebuie începută mai curînd de 3 zile după operație. Injecțiile intramusculare, infiltrațiile, puncția seroaselor sînt interzise. Lipsa posibilității de control periodic al coagulării reprezintă o contraindicație absolută. Bolile intercurrente, asocierea altor medicamente ca și întreruperea administrării acestora impun reajustarea dozelor de anticoagulant, în funcție de timpul Quick.

Efectul anticoagulantelor cumarinice poate fi modificat de o serie de *stări patologice*. Stările de deficit de vitamină K, bolile hepatice (sinteză insuficientă a factorilor coagulării), insuficiența cardiacă, cresc efectul anticoagulant. Hiperlipidemiile, diabetul, hipotiroidismul micșorează efectul. Au fost semnalate cazuri rare de rezistență ereditară la anticoagulantele cumarinice.

*Interacțiunile medicamentoase* pot avea consecințe nedorite, favorizînd accidentele hemoragice, sau invers, crescînd riscul trombozării. *Acidul acetilsalicilic, fenilbutazona* și alte antiinflamatorii nesteroidiene, asociate anticoagulantelor cumarinice, pot provoca hemoragii, uneori severe, intervenind prin mai multe mecanisme: inhibarea funcțiilor plachetare și, la dozele mari, scăderea sintezei protrombinei, lezarea mucoasei gastrointestinale, deplasarea moleculelor de anticoagulant de pe proteinele plasmaticе, cu creșterea proporției moleculelor libere active, inhibarea metabolizării acestora. Alte *medicamente care măresc pericolul de hemoragie* sînt: clofibratul (are acțiune antiagregantă plachetară, deplasează anticoagulantele cumarinice de pe proteinele plasmaticе, crește catabolismul factorilor coagulării), sulfamidele și cotrimoxazolul (deplasează de pe proteinele plasmaticе și inhibă metabolizarea anticoagulantelor), disulfiramul, metronidazolul, cloramfenicolul (inhibă metabolizarea anticoagulantelor), hormonii tiroidieni (cresc catabolizarea factorilor coagulării), oleul de parafină administrat timp îndelungat (micșorează absorbția vitaminelor K), antibioticele cu spectru larg administrate oral, timp îndelungat (scad disponibilul de vitamină K prin distrugerea florei intestinale). *Fenobarbitalul* și alte barbiturice, glutetimida, rifampicina, griseofulvina micșorează eficacitatea anticoagulantelor cumarinice, datorită acțiunii inductoare enzimatice, cu creșterea consecutivă a procesului de bioinactivare a acestora. Asocierea fenobarbitalului determină micșorarea concentrației plasmaticе de anticoagulant și mărește riscul de tromboză, făcînd necesară creșterea dozelor. După oprirea tratamentului cu fenobarbital nivelul concentrației plasmaticе de anticoagulant crește, ceea ce poate duce la hemoragii, dacă doza nu este scăzută corespunzător. Alte *medicamente care pot micșora eficacitatea anticoagulantelor cumarinice* sînt: colestiramina (interferă cu absorbția intestinală a anticoagulantelor) și estrogenii (stimulează sinteza de factori plasmatici ai coagulării).



La rîndul lor, anticoagulantele cumarinice pot influența efectele altor medicamente: sulfamide antidiabetice (favorizarea reacțiilor hipoglicemice), fenitoină (creșterea toxicității), datorită probabil competiției pentru aceleași mecanisme biochimice de inactivare.

Actualmente se folosesc cîteva preparate anticoagulante cu structură cumarinică și indandionică, care diferă prin dozele active, timpul de instalare și durata efectului.

**Acenocumarolul** (*acenocumarol, nicoumalone, sintrom*) este un derivat 4-hidroxycumarinic. Efectul anticoagulant începe la 24—36 ore de la administrarea primei doze și este de *durată relativ scurtă* — se menține 48—72 ore după oprirea tratamentului. Timpul de înjumătățire este de 8,7 ore, dar parte dintre metaboliți rămîn activi. Are *potență mare*; dozele obișnuite sînt de 4 mg/zi (în 2 prize) primele 2 zile, apoi întreținere cu 1—2 mg/zi (într-o singură priză), în funcție de testele care măsoară coagulabilitatea globală și activitatea protrombinică. Tratamentul trebuie individualizat. În afara riscului accidentelor hemoragice, provoacă, rareori, erupții cutanate (urticarie, dermatite), greață, diaree, alopecie reversibilă.

**Biscumacetatul de etil** (*ethyl biscoumacetate, ethyldicumarin, tromexan*) este un derivat de cumarină cu acțiune relativ rapidă și de *durată relativ scurtă* — se instalează în 18—24 ore și se menține 36—48 ore. Timpul de înjumătățire este de 2,5 ore. Potența este comparativ mică — dozele recomandate sînt de 0,6—1,2 g pe zi în prima zi, 0,3—0,6 în a doua, apoi 0,3—0,45 g/zi. Provoacă relativ frecvent erupții cutanate și fenomene de iritație gastrointestinală.

**Warfarina** (*warfarine, coumadin*) este un derivat cumarinic cu *efect lent și de lungă durată* — se instalează în 37—60 ore și se menține 5—7 zile. Timpul de înjumătățire este de 35—42 ore. Dozele recomandate sînt de 10—15 mg/zi în primele zile, apoi întreținere cu 2—15 mg. Ca efecte nedorite s-au semnalat urticarie, dermatită, febră, necrodermatitoză hemoragică, greață, vărsături, crampe abdominale, diaree.

**Fenprocumona** (*phenprocoumon, liquamar, marcumar*), derivat de cumarină cu proprietăți asemănătoare warfarinei, are *efect lent și prelungit* — se instalează în 48—72 ore și durează 8—10 zile. Timpul de înjumătățire este de 6 zile. Se recomandă în doză de 21 mg în prima zi, 9 mg în a doua apoi întreținere cu 0,5—0,6 mg/zi. Provoacă relativ frecvent greață, diaree, erupții cutanate.

**Difenadiona** (*diphenadione, depaxin*) este un derivat indandionic cu acțiune anticoagulantă *foarte durabilă*, corespunzător unui timp de înjumătățire de 2—3 săptămîni. Se administrează în prima zi 20—30 mg, în a doua 10—15 mg, apoi 2,5—5 mg/zi. Provoacă uneori tulburări digestive iritative.

### 17.3. MEDICAȚIA FIBRINOLITICĂ

Medicamentele fibrinolitice sau *trombolitice* sînt capabile să lizeze cheagul de fibrină. Din această categorie fac parte *streptokinaza* și *cheagul de fibrină*. Din această categorie fac parte *streptokinaza* și *urokinaza*, produși naturali care *activează indirect sau direct plasminogenul* din plasmă, cu formarea de plasmină. Plasmina este o enzimă proteolitică — serinprotează — care desface îndeosebi legăturile argi-



nină-lizină din molecula fibrinei, a fibrinogenului și a unor factori plasmatici ai coagulării (factorii II, V, VIII și IX).

Folosite ca medicament, streptokinaza și urokinaza acționează mai ales la nivelul cheagului de fibrină, deoarece acesta protejează plasma formată de influența antiplasminelor circulante.

Fibrinoliticele, introduse în perfuzie intravenoasă, sînt indicate în cazuri selecționate de *embolie pulmonară* și de *tromboze venoase profunde*. Sînt de ales în emboliile pulmonare grave, cu modificări hemodinamice, sau cu evidențierea unei ocluzii lobare sau segmentare, unde sînt superioare heparinei. De asemenea pot fi avantajoase la bolnavii cu tromboflebită ileofemurală severă. Trebuie administrate precoce, deoarece trombușii vechi (mai mult de 7 zile) sînt relativ rezistenți la fibrinoliză. Tratamentul, de scurtă durată, se continuă cu anticoagulante. Alte indicații, mai puțin importante, sînt trombozele acute ale arterelor membrelor și obliterările arteriale cronice, atunci cînd intervenția chirurgicală nu este indicată. Au fost semnalate rezultatele favorabile și în infarctul acut de miocard, cu condiția administrării în primele 12 ore. În general însă, folosirea medicației fibrinolitice, îndeosebi a urokinazei, este mult limitată de prețul prohibitiv.

Fibrinoliticele pot provoca *accidente hemoragice*, interferînd procesul de hemostază. Pot surveni sîngerări ușoare după injecții intravenoase sau subcutanate, hematoame (injecțiile intramusculare sînt contraindicate timp de 2 săptămîni), sîngerări postangiografie, microhematurii, gingivoragii, sîngerări hemoroidale. Mai rare sînt hemoragiile masive intestinale și urologice (apar mai ales în caz de leziuni preexistente). Sîngerările intracraniene (care au o frecvență de circa 1%) pot avea consecințe grave. Pretratamentul sau asocierea de heparină, anticoagulante cumarinice, antiagregante plachetare (acid acetilsalicilic, fenilbutazonă, dextran) cresc riscul hemoragiilor. Dacă apar hemoragii grave sub tratament fibrinolitic se administrează *aprotinină*, *acid aminocaproic* (inhibitoarele fibrinolizei) și la nevoie, *fibrinogen uman*.

Pentru a asigura eficacitatea și a evita hemoragiile, tratamentul fibrinolitic se efectuează sub supraveghere clinică și controlînd *timpul de trombină* (dependent de cantitatea de fibrinogen), care trebuie menținut de 2—4 ori mai mare decît valoarea normală. Dacă, prin reglarea dozei, aceasta nu este posibil, se asociază heparină (500—800 u/oră), pentru mărirea eficacității, sau se întrerupe medicația, pentru evitarea sîngerării.

Alte efecte nedorite posibile sînt reacțiile alergice (mai frecvente pentru streptokinază), febră, cefaleea, lombalgia, durerile articulare.

Fibrinoliticele sînt contraindicate în prezența hemoragiilor sau scurt timp după acestea, la bolnavii cu diateze hemoragice, în situațiile cu risc de sîngerare locală — de exemplu la ulceroși, la bolnavii cu hipertensiune arterială (valori stabile mai mari de 200 mmHg pentru presiunea sistolică și/sau 100 mmHg pentru cea diastolică), la cei cu stări septice, endocardită lentă, pancreatită acută, ictus în ultimele 3 luni. Nu se administrează timp de 6 zile după intervențiile chirurgicale. Bolile hepatice grave, bronșiectazia cu tendință la hemoptizie, diabetul sever, tuberculoza cavitara, litiaza urinară, cateterul vezical *à demeure*,

reprezintă contraindicații relative. Folosirea în tromboza acută a arterelor periferice necesită multă grijă, datorită pericolului mare de embolii. Vîrsta înaintată și ateroscleroza avansată impun prudență. Administrarea în prima jumătate a sarcinii este riscantă (dezlipirea placentei); nu este recomandabilă folosirea la mai puțin de 4 zile după naștere.

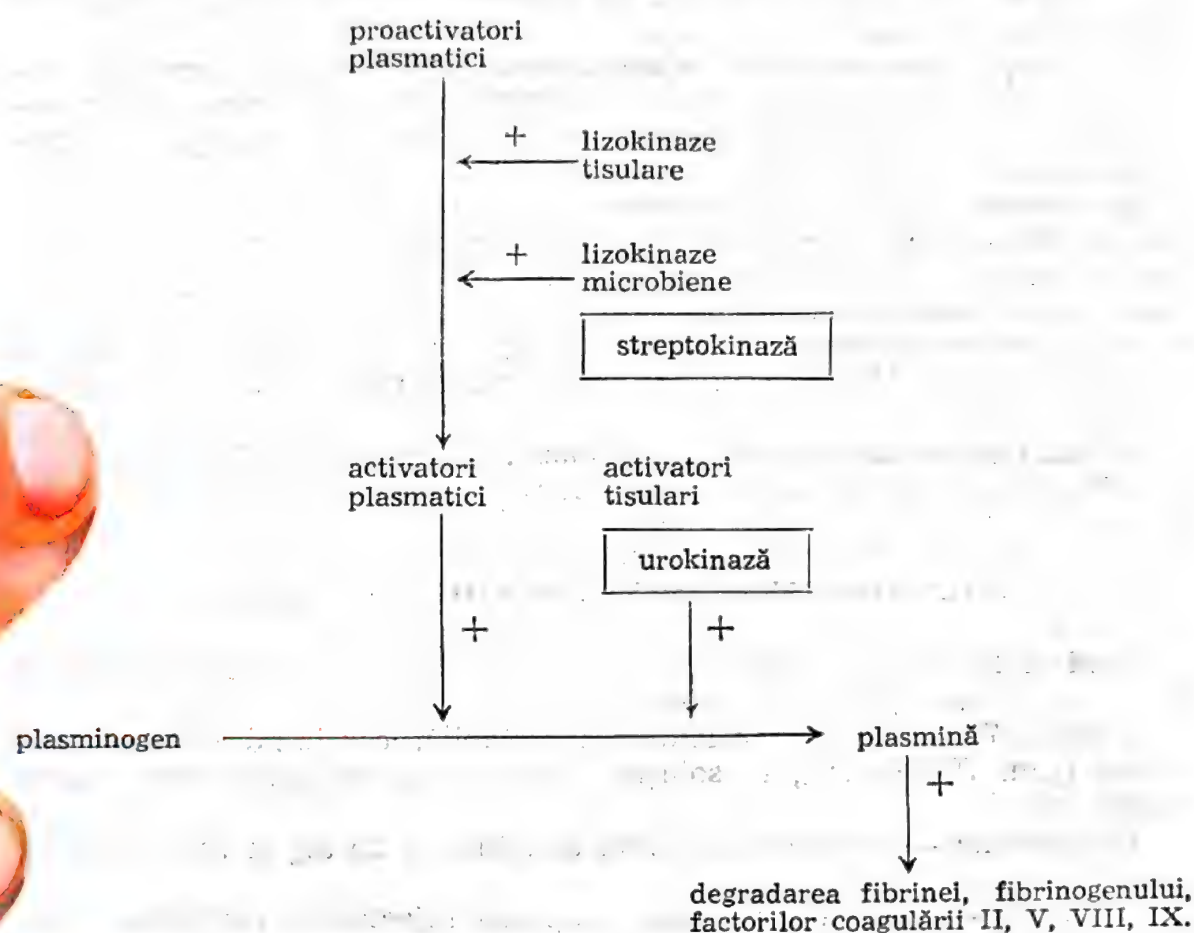


Fig. 62. — Sistemul fibrinolic și locul de acțiune a streptokinazei și urokinazei.

Streptokinaza (*streptokinase*, *streptase*) este o proteină cu g.m. 47 000, obținută din filtratul culturii de streptococ beta-hemolitic grup H (Lancefield). Acționează ca un *activator indirect al sistemului fibrinolic*; sub influența streptokinazei proactivatorii plasmatici se transformă în activatori ai formării plasminei din plasminogen.

Se introduce în perfuzie intravenoasă, în soluție salină sau glucozată izotone, inițial 250 000 u.i. în 30 minute, apoi câte 100 000 u.i./oră. Înainte de începerea tratamentului timpul de trombină și timpul Quick trebuie să fie în limitele normale; în continuare se controlează timpul de trombină de 1—2 ori/zi — acesta trebuie să aibă valori de 2—4 ori mai mari decât cele normale, începînd din a 16-a oră pînă la sfîrșitul administrării. Durata perfuziei depinde de situația clinică — în embolia pulmonară 48 de ore, în tromboza venoasă, pînă la 6 zile.

Majoritatea bolnavilor au *anticorpi față de streptokinază* în sînge, datorită infecțiilor streptococice curente. Aceasta explică necesitatea ad-



ministrării unei doze inițiale mari, care să depășească cantitatea de anticorpi. Uneori este necesară stabilirea prealabilă a titrului de anticorpi (prin testul rezistenței la streptokinază). Medicamentul este contraindicat (este ineficace) la bolnavii cu titru foarte înalt de antistreptokinază, datorat fie unor infecții streptococice evolutive (reumatism poliarticular acut, glomerulonefrită acută etc.), fie folosirii anterioare de streptokinază (în ultimele 3 luni).

Ca reacții adverse în afara sîngerărilor, febra, cefaleea, durerile lombare sînt relativ frecvente, reacțiile alergice sînt mai rare (este posibil chiar șocul anafilactic). Alergia specifică contraindică repetarea tratamentului.

Urokinaza (*urokinase*, *abbokinase*) este o proteină enzimatică cu g.m. 53 000, care se găsește în urină și se prepară din culturile de celule renale umane. Funcționează ca *activator direct al plasminogenului*, pe care-l transformă în plasmină.

Se introduce în perfuzie intravenoasă, doza medie fiind de 112 500 u.i./oră, timp de 12—24 ore. Este în general bine suportată, reacțiile alergice fiind rare.

Prețul foarte ridicat face ca urokinaza să fie rezervată bolnavilor care necesită tratament fibrinolitic, dar sînt rezistenți sau alergici la streptokinază.

#### CITEVA PREPARATE MEDICAMENTOASE ROMÂNEȘTI

**Acid acetilsalicilic** — *comprimate* conținînd acid acetilsalicilic 500 mg (cutie cu 20 bucăți, benzi de celofan).

**Dextran 70** — *soluție* coloidală injectabilă, conținînd dextran modificat (g.m. 70 000) 6%, în soluție salină sau glucozată izotonă (flacon cu 500 ml).

**Dipiridamol** — *drajeuri* conținînd diripidamol 25 mg și 75 mg (flacon cu 30 bucăți).

**Heparină** — *fiole* a 1 ml soluție apoasă injectabilă, conținînd heparină sodică 5 000 u.i. (38,5 mg) (cutie cu 5 bucăți).

**Trombostop** — *comprimate* conținînd acenocumarol 2 mg (flacon cu 30 bucăți).

#### BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

AKKERMAN J. V., BOUMA B. N., SIXMAN J. J. — Atlas on Hemostasis, Boehringer Ingelheim, 1979; ANGELESCU N. — Complicații deosebite ale terapiei anticoagulante, *Viața med.*, 1971, 18, 6, 259; BARROWCLIFFE T. W., JOHNSON E. A., THOMAS D. — Antithrombin III and heparin, *Brit. Med. Bull.*, 1978, 34, 143; BELL W. R., MEEK A. G. — Guidelines for the use of thrombolytic agents, *N. Engl. J. Med.*, 1979, 301, p. 1 266; BEYNE P. H. — Surveillance biologique du traitement anticoagulant, *Spectrum*, 1980, 23, 4, p. 9; BOUVIER G. A. — Plaquettes et thrombogenèse, *Med. Hyg.*, 1977, 35, 1 232, p. 934; BROZOVIC M. — Oral anticoagulants, vitamin K and prothrombin complex factors, *Brit. J. Haematol.*, 1976, 23, p. 9; BULLA O., ANDRONESCU S. — Mecanismul biochimic al echilibrului coagulo-litic, *Bul. Doc. Centrul Hematologie*, București, 1982, 10, p. 1; CLAGETT G. P., COLLINS G. J. — Platelets, thrombo-embolism and the clinical utility of antiplatelet drugs, *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1978, 147, p. 257; COHEN L. S. — Clinical pharmacology of acetylsalicylic acid, *Semin. Thrombos. Haemost.*, 1976, 2, p. 146; COON W. W. — Some recent developments in the pharmacology of heparin, *J. Clin Pharmacol.*,

1979, 19, p. 337; COON W. W., WILLIS P. W. — Some aspects of the pharmacology of oral anticoagulants, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1970, 11, p. 312; COTOI S., VOICULESCU V., PLEȘA O., CATA V. — Administrarea heparinei subcutanat, *Viața med.*, 1970, 17, 8, p. 357; CUTCUDACHE C., BRĂILESCU G., BOLDESCU G., CONSTANȚINESCU D., TRĂȘCA R., DUNA D. — Efectul terapiei de lungă durată cu anticoagulante orale (trombostop) asupra unor parametrii ai hemostazei, *Med. int.*, 1981, 9, p. 1135; GUREVICH M. — Guidelines for the management of anticoagulant therapy, *Semin. Thrombos. Haemost.*, 1976, 2, p. 176; HIRSH J., CADE J. P., GALLUS A. S., SCHONBAUM J. — Platelets drugs and thrombosis, Ed. Karger, Basel, 1972; KAKKAR V. V. — Low dose heparin in the prevention of venous thromboembolism, *Thrombos. Diathes. Haemorrh.*, 1975, 33, p. 87; MACKIE M. J., DOUGLAS A. S. — Oral anticoagulants in arterial disease, *Brit. Med. Bull.*, 1978, 34, p. 177; MITCHELL J. R. A., DOMENET J. G. (red.) — Thromboembolism, A new approach to therapy, Academic Press, Londra, 1977; MONCADA S., VANE J. R. — Arahidonic acid metabolites and the interactions between platelets and blood vessel walls, *N. Engl. J. Med.*, 1979, 300, p. 1142; MORRIS G. K., MITCHELL J. R. A. — Clinical management of venous thromboembolism, *Brit. Med. Bull.*, 1978, 34, p. 169. OLIVER R. — Oral anticoagulants, *Modern Med.*, 1978, 45, p. 50; OLSON R. E., SUTTIE J. W. — Vitamin K and gamma-carboxyglutamate biosynthesis, *Vitam. Horm.*, 1977, 35, p. 59; O'REILLY R. A. — Vitamin K. and the oral anticoagulant drugs, *Ann. Rev. Med.*, 1976, 27, p. 245; OSTENDORF P. — Nouvelles perspectives pour la prevention et le traitement des affections thromboemboliques, *Ars Medici*, 1978, 33, 22, p. 56; O'REILLY R. A. — Anticoagulant, antithrombotic and thrombolytic drugs, in Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics, ed. a VI-a, p. 1347—1366; Ed. MacMillan, New York, 1980; POP D., POPA I., SCOBOHACI L., PAVELESCU I., ILIESCU M., STĂNICIOIU N. — Aspecte moderne ale terapiei anticoagulante în boala tromboembolică, *Viața med.*, 1979, 26, 12, p. 539; RENK E., STOLL W. G. — Orale Antikoagulantien, *Prog. Drug. Res.*, 1968, 22, p. 226; SAVULESCU V., DARUTZI A. — Probleme actuale ale tratamentului cu heparină, *Viața med.*, 1972, 19, 8, p. 339; \* \* \* — Streptokinase and urokinase, *Medical Letter*, 1978, 20, 8, p. 27; STROESCU V. — Aspecte farmacologice actuale ale medicației antitrombotice, *Med. int.*, 1976, 28, 5, p. 323; \* \* \* — Thrombolytische Therapie mit Streptase, Behringwerke, Frankfurt, 1981; TOBELEM G., WAUTIER J. L., CAEN J. — Pharmacologie de la thrombose, in Pharmacologie clinique, red. Giroud J. P., 2, p. 1883; *Exp. Sci. Franç.*, Paris, 1978; VERSTRAETE M. — Les bases theoretiques du traitement thrombolytique, *Path. Biol.*, 1975, 23, p. 239.



## 18. ANTITUSIVELE ȘI EXPECTORANTELE

### 18.1. ANTITUSIVELE

Antitusivele sînt medicamente capabile să calmeze tusea. Efectul lor poate fi evidențiat la voluntari cărora li se provoacă tuse prin inhalarea de substanțe iritante — de exemplu aerosoli de acid citric — sau la bolnavi tușitori. Aprecierea eficacității terapeutice trebuie să țină seama de posibilitatea intervenției de tip placebo, considerînd componenta psihică și controlul voluntar al tusei.

Majoritatea antitusivelor își datoresc efectul *deprimării formațiunilor centrale ale reflexului de tuse* — centrul tusei din zona dorsolaterală a bulbului. Este posibilă și o acțiune periferică de *deprimare a funcției receptorilor senzitivi* de la nivelul mucoasei căilor aeriene. *Bronhodilatatoarele* acționează indirect ca antitusive, împiedicînd bronhoconstricția generatoare a reflexului de tuse. *Expectorantele* pot de asemenea contribui la calmarea tusei, prin atenuarea iritării zonelor reflexogene endobronșice.

Antitusivele reprezintă o medicație simptomatică utilă în situațiile în care tusea este dăunătoare: tuse neproductivă care obosește bolnavul, împiedică somnul (îndeosebi la debilitați și cardiaci), accentuează iritația mucoasei laringiene și traheobronșice, favorizează bronhospasmul (chinte de tuse violente), contribuie la dezvoltarea emfizemului (tusea cronică), declanșează hemoptizia, ușurează pătrunderea materialului infectant în profunzimea tractului respirator (prin inspirația brutală care precede tusea), contribuie la diseminarea aerogenă a unor infecții.

În cazul *tusei intense* sau la *tușitorii cronici* se recomandă *antitusivele centrale*, de preferință cele care nu dezvoltă dependență. *Tusea ușoară*, care însoțește deseori infecțiile căilor aeriene superioare, nu necesită de obicei administrarea de antitusive; sînt suficiente *ceaiuri conținînd mucilagii* — de exemplu, *ceaiul de tei*, care calmează mucoasa faringiană iritantă. În *tusea spastică* și la astmatici este indicată *medicația bronhodilatatoare*.

Tratamentul antitusiv trebuie să țină seama că reflexul de tuse are obișnuit caracter de apărare, reprezentând un mecanism important pentru curățirea și drenarea arborelui traheobronșic. Staza secrețiilor, provocată de folosirea nejudicioasă a antitusivelor în prezența hipersecreției bronșice, poate fi mult mai dăunătoare decât tusea.

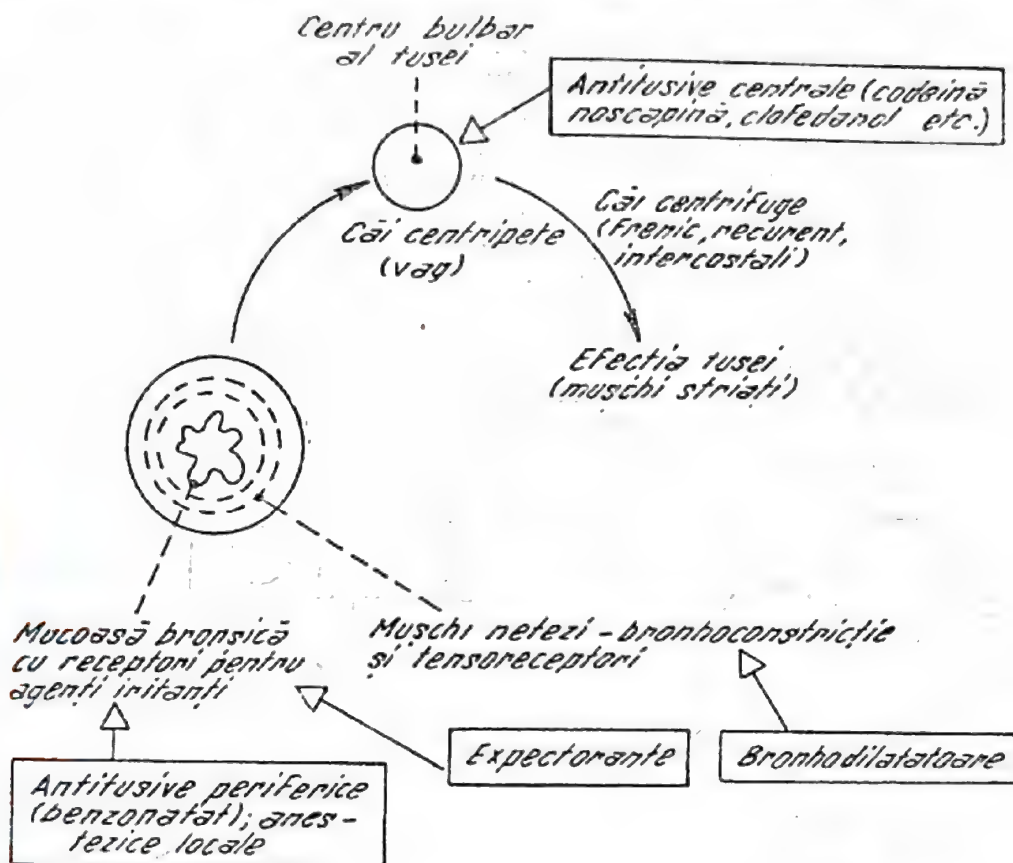


Fig. 63. — Reflexul de tuse; locul de acțiune a antitusivelor și altor medicamente care pot inhiba tusea.

Opiul și morfina sînt antitusive active. Ele deprimă centrul tusei și liniștesc implicațiile psihoafective ale tusei supărătoare. Folosirea lor ca antitusive este mult limitată de reacțiile adverse, îndeosebi riscul mare de dependență severă. De asemenea morfina inhibă și îngroașă secrețiile traheobronșice, micșorează peristaltismul bronșiolelor și favorizează bronhospasmul, paralizează mișcarea cililor, deprimă respirația, toate efecte secundare dezavantajoase la tușitori.

Opiul și morfina pot fi utile în situații speciale, în care este de dorit asocierea acțiunii antitusive cu cea analgezică și sedativă — la bolnavii cu cancer pulmonar, fracturi de coastă, pneumotorace sub tensiune, infarct pulmonar, anevrism de aortă, hemoptizie etc.

Codeina, metilmorfina, se găsește în opiu în cantități mici. Obișnuit se prepară prin sinteză din morfină.

Are acțiune antitusivă datorită predominant deprimării centrului tusei din bulb. Efectul este evident la doza de 15 mg și crește odată cu doza, pînă la 60 mg. El se instalează în circa 2 ore de la administrarea



orală și se menține 4—6 ore. Ca și morfina, codeina deprimă respirația (dar la doze ceva mai mari decât cea antitusivă), usucă secrețiile bronșice, favorizează bronhospasmul.

Codeina are acțiune analgezică mai slabă decât morfina, comparabilă cu cea a analgezicelor antipiretice. Eficacitatea unei doze de 30 mg corespunde celei a 0,5 g acid acetilsalicilic.

Alcaloidul se absoarbe relativ bine din tubul digestiv. Are o disponibilitate mai bună decât morfina, atunci când se administrează oral, probabil datorită inactivării în proporție mai mică la primul pasaj hepatic. Timpul de înjumătățire pentru doza terapeutică este de 3—4 ore (mai mult în bolile hepatice acute). Este metabolizată în ficat și eliminată în principal prin urină, 37% ca glucuronid și 10% sub formă neschimbată. Aproximativ 10% este demetilată, formând morfina, care este probabil responsabilă de efectul analgezic.

Codeina se folosește obișnuit sub formă de *clorhidrat* sau de *fosfat*. Dozele utile ca antitusiv sînt de 15—30 mg oral, la fiecare 4—6 ore, la adult și 0,2—0,3 mg/kg la 6—8 ore, la copil. Ca analgezic se recomandă

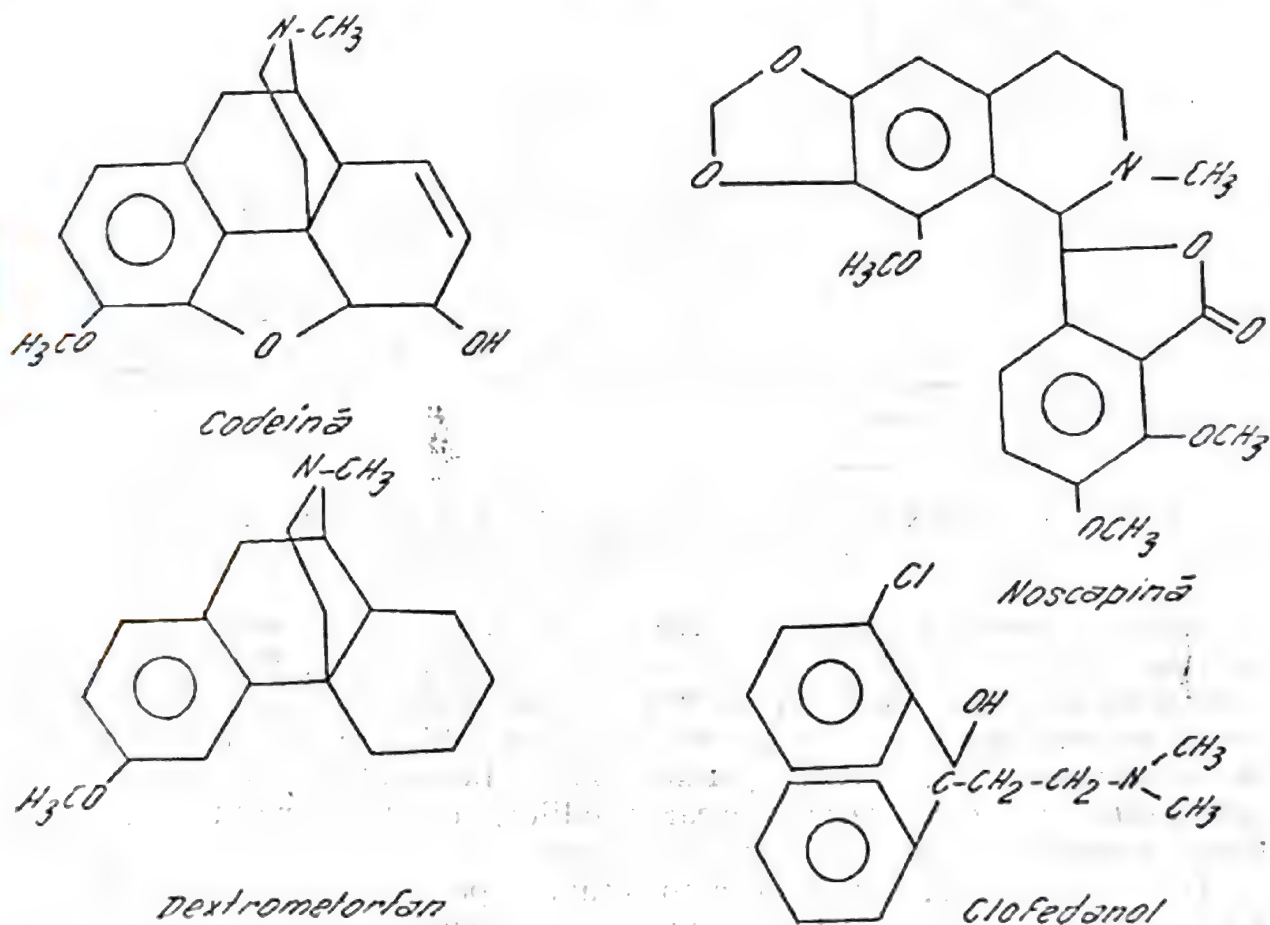


Fig. 64. — Structura chimică a unor medicamente antitusive.

15—60 mg odată (obișnuit în asociere cu acidul acetilsalicilic sau alt analgezic antipiretic).

Marele avantaj al codeinei este că potențialul de a dezvolta dependență este mult mai mic decât pentru morfina. Reacțiile adverse posibile la dozele terapeutice sînt: constipație, greață, amețeli, disforie, som-

nolență. Fenotiazinele, IMAO, antidepresivele triciclice pot potența efectul deprimant central. La copii, dozele mai mari de 0,3 mg/kg au potențial convulsiv. Codeina trebuie evitată la bolnavii cu insuficiență respiratorie marcată. Folosirea la copiii mici impune prudență.

**Etilmorfină** (*ethylmorphine, codethyline, dionine*) și **hidrocodona** (*hydrocodone, dicodid, hycodan*), obținute prin sinteză, au proprietăți asemănătoare codeinei. Riscul dependenței este ceva mai mare pentru hidrocodonă.

**Folcodina** (*pholcodine*), morfoliniletilmorfină, are acțiune antitusivă similară celei a codeinei. Deprimă mai puțin respirația. Produce uneori greață și somnolență.

**Levopropoxifenul** (*levopropoxyphene*), opioid de sinteză înrudit cu metadona, are proprietăți antitusive centrale și este slab anestezic local. Nu are practic acțiune analgezică. Dozele folosite pentru calmarea tusei sînt de 50—100 mg de 3—4 ori/zi. Nu provoacă dependență. Poate fi cauză de sedare, somnolență, cefalee, amețeli, tulburări vizuale, greață, vomă, diaree.

**Dextrometorfanul** (*dextrometorphan, romilar, tusilan*) alt opioid de sinteză, este un antitusiv activ. Nu deprimă respirația și nu inhibă motilitatea cililor mucoasei respiratorii. Este lipsit de acțiune analgezică. Nu provoacă dependență. Se administrează oral, 15—30 mg de 3—4 ori/zi. Poate fi uneori cauză de somnolență, amețeli, tulburări digestive.

**Noscapina** (*noscapine, tusan*) este un alcaloid din opiu diferit chimic și farmacodinamic de morfină. Are acțiune antitusivă, este slab bronhodilatatoare, stimulează respirația. Nu are proprietăți analgezice, nu provoacă dependență. Se administrează în doză de 15—30 mg de 3—4 ori/zi. Ca efecte nedorite s-au semnalat greață, cefalee, amețeli.

**Clofedanolul** (*clofedanol, calmotusin*) este un compus de sinteză din grupa fenilalchilaminelor. Efectul antitusiv este slab, se instalează lent și este relativ prelungit. Dozele utile sînt de 25 mg de 3—4 ori/zi. Dozele mari pot provoca uscăciunea gurii, amețeli, tulburări de vedere, erupții cutanate.

**Benzonatatul** (*benzonatate, tessalon*) este un poliglitol înrudit cu procaina. Are acțiune antitusivă atribuită atât deprimării centrului tusei cît și inhibării componentei aferente a reflexului (la nivelul receptorilor pentru tuse din mucoasa respiratorie). Se administrează obișnuit pe cale orală, 100—300 mg de 3—4 ori/zi. Poate provoca, uneori, somnolență, cefalee, amețeli, congestie nazală, diaree, erupții cutanate.

## 18.2. EXPECTORANTELE

Expectorantele sînt substanțe care favorizează expectorația, crescînd cantitatea secrețiilor traheobronșice și fluidificîndu-le.

Acțiunea expectorantă se datorește fie stimulării activității secretorii a glandelor mucoasei traheobronșice, fie afectării directe a secrețiilor mucoasei, cu fluidificarea acestora. Efectul este greu de obiectivat și eficacitatea terapeutică a acestor medicamente — îndeosebi a celor mai vechi — nu este bine stabilită. Ele sînt folosite, cu beneficiu variabil,



în diferite afecțiuni bronhopulmonare cu spută viscoasă, care nu poate fi eliminată prin mișcările cililor și prin tuse.

Un număr mare de preparate comerciale sau rețete magistrale asociază expectorante, antitusive, bronhodilatatoare, decongestive, antihistaminice, analgezice, antipiretice etc. Aceste asociații, destinate tratamentului polisimptomatic al unor afecțiuni ale căilor aeriene, nu au, de multe ori, o fundamentare farmacodinamică, relațiile de antagonism și incompatibilitățile între diferitele componente sînt frecvente, iar dozele conținute sînt, de regulă, prea mici. Asocierea expectorantelor cu antitusive este irațională, ultimile împiedicînd eliminarea secrețiilor crescute sub influența primelor.

### 18.2.1. EXPECTORANTELE SECRETOSTIMULANTE

Aceste expectorante își datoresc efectul *stimulării activității glandelor seroase* din mucoasa bronșică și creșterii transudării plasmatice la acest nivel. Unele, administrate oral, au *acțiune iritantă slabă asupra mucoasei gastrice*, declanșînd *reflex o hipersecreție traheobronșică*. Altele, se absorb, apoi se elimină în parte prin mucoasa căilor respiratorii, acționînd *direct asupra celulelor secretorii*. În afara secreției, expectorantele pot *stimula motilitatea cililor mucoasei și peristaltismului bronșic*, favorizînd eliminarea secrețiilor.

Eficacitatea terapeutică a substanțelor secretostimulante este relativ slabă și, pentru unele, îndoielnică. Ele se administrează, de regulă, sub formă de poțiune sau sirop, asociate, deși sinergismul nu a fost dovedit riguros.

**Sărurile de amoniu** — *clorura de amoniu, carbonatul de amoniu, acetatul de amoniu* — *stimulează reflex secreția bronșică* (prin iritarea mucoasei gastrice) și activează mecanismele motorii de eliminare a acesteia.

Clorura de amoniu are *proprietăți acidifiante și diuretice* slabe.

Clorura de amoniu se administrează oral, dozele recomandate în scop expectorant fiind de 300 mg de 4—5 ori/zi.

Sărurile de amoniu pot provoca greață și vomă, cînd sînt administrate în doze mari sau la cei cu intoleranță gastrică. Sînt contraindicate la bolnavii cu intoxicație amoniacală — în uremie și în insuficiența hepatică gravă. Clorura de amoniu trebuie evitată în stările de acidoză și în insuficiența respiratorie severă.

**Iodura de potasiu și iodura de sodiu** sînt expectorante eficace îndeosebi în bronșitele cronice, bronșiectazii și astmul bronșic, fluidificînd secrețiile viscoase și aderente. Acțiunea se datorește *stimulării reflexe* (irită mucoasa gastrică) și *directe* (se elimină prin secreții) a activității glandelor secretorii din mucoasa bronșică.

Spectrul acțiunilor farmacologice mai cuprinde: influențarea funcției tiroidei, favorizarea vindecării proceselor inflamatorii cronice, proprietăți antiseptice.

Iodurile se administrează oral. Doza recomandată pentru efectul expectorant este de 0,3 g la fiecare 6 ore (de obicei sub formă de poțiuni).

În folosirea ca expectorante iodurile pot fi cauză de *iritație gastrică*, cu anorexie, greață și vomă. Trebuie evitate la bolnavii cu tuberculoză

pulmonară, deoarece, datorită acțiunii iritante și *congestive*, boala poate fi activată. Administrarea prelungită, sau chiar primele doze la idiosincrazici, pot provoca fenomene toxice minore, cunoscute sub numele de *iodism*: catar oculonazal, cefalee, erupții acneiforme, tumefacția dureroasă a glandelor salivare, nervozitate, insomnie, depresie. Iodurile *interferează testele tiroidiene* și, rareori, favorizează dezvoltarea gușei. Trebuie evitate la copii.

**Gaiacolu!** (*guiacol*, *metilcatechol*) și **gaiacol sulfonatul de potasiu** (*potassium guaiacolsulphonate*) fluidifică expectorația. Dozele utile sînt de 0,3—0,6 ml, pentru primul, și 0,5—1 g, pentru al doilea. **Gaiafenezina** (*guaiaphenosin*, *trecid*), glicerilgaiacolatul, crește de asemenea fluiditatea sputei viscoase, fiind folosit în doze de 100—200 mg de 4—6 ori/zi. Eficacitatea gaiacolaților este incertă.

**Ipeca**, rădăcina uscată de *Cephaelis ipecacuanha* (*ipecacuanhae radix*), în doze mici, are acțiune expectorantă reflexă. Infuzia de ipeca 0,5/100 se introduce în diferite poțiuni expectorante. Eficacitatea terapeutică este slabă. Dozele mari provoacă greață, vomă și diaree.

**Primula**, **Saponaria**, **Senega** sînt plante ale căror rădăcini cuprind *glicozide saponinice*, cu proprietăți iritante gastrice și acțiune expectorantă reflexă. Se administrează oral, sub formă de infuzie sau decoct 1—5/100, introduse în diferite poțiuni expectorante. Eficacitatea este slabă.

O serie de *uleiuri volatile (aetherolea)* — produse vegetale aromate, solubile în alcool, care conțin esteri, aldehide, alcooli, cetone și terpeni — administrate oral, se elimină prin secreția bronșică, avînd acțiune expectorantă și acțiune antiseptică slabe. Inhalate, fluidifică secrețiile și descongesează mucoasa. Se folosesc în bronșitele cronice, în doze de 0,05—0,2 ml. Din această grupă de expectorante fac parte *uleiul de anason (aetheroleum anisi)* și *uleiul de eucalipt (aetheroleum eucalypti)*.

**Benzoe**, o rășină extrasă din *Styrax benzoe* conținînd esteri de acid benzoic, esteri de acid cinamic și acizi liberi, are de asemenea proprietăți expectorante slabe. Doza utilă este de 0,6—2 g.

**Balsamul de tolu** (*balsamum tolutanum*) o oleo rășină din *Myroxylon balsamum*, conținînd în principal acid cinamic, este folosit în poțiuni expectorante, cîte 0,2—0,4 g odată.

### 18.2.2. SECRETOLITICELE

Medicamentele secretolitice acționează predominant *direct asupra secrețiilor bronșice*, pe care le *fluidifică*. Ele sînt capabile să corecteze proprietățile reologice ale acestor secreții, modificate patologic în diferite afecțiuni ale aparatului respirator. Grupa secretolicelor cuprinde *substanțe mucolitice*, *enzime proteolitice*, *agenți tensioactivi* și *substanțe umidifiante*.

#### 18.2.2.1. MUCOLITICELE

Mucoliticele acționează asupra *secreției mucoase*, desfăcînd diferite tipuri de legături responsabile de agregarea macromoleculelor proteoglicidice care formează scheletul mucusului, cu fluidificarea consecutivă și



ușurarea expectorației. Așa acționează o serie de compuși tiolici și bromhexina.

**Acetilcisteina** (*acetylcysteine, mucomyst, mucosolvin*) scade viscozitatea expectorației și micșorează proporția fragmentelor structurate din compoziția acesteia, favorizând dizolvarea constituenților macromoleculari. Efectul se datorește grupării *reducătoare tiol*, din compoziția acetilcistei-

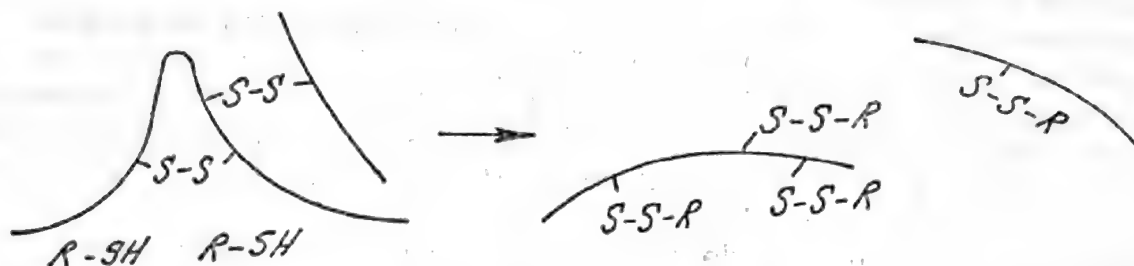


Fig. 65. — Desfacerea punților disulfidice inter- și intracatenare ale agregatului mucos prin mucoliticele cisteinice (schematic).

nei, care *desface punțile disulfidice* inter- și intracatenare ale agregatului mucos, formînd noi legături  $-S-S-$ , între medicament și fragmentele de mucoproteină.

Utilizată în sindroamele hipersecretoarei cu încărcarea arborelui respirator — infecții bronhopulmonare, bronhopneumopatii cronice obstructive, mucoviscidoză — crește semnificativ volumul expectorației și lichefiază secrețiile viscoase, aderente.

Se administrează în aerosoli 2,5—10 ml/zi, în 1—4 sedințe a 10—40 minute, sau în instilații directe (de exemplu intratraheal), 1—2 ml din soluția 20% la fiecare 1—4 ore. Se recomandă ca în soluție să nu se amestece alte medicamente (antibiotice, cortizoni). Aparatele de aerosoli nu trebuie să cuprindă cauciuc, fier și cupru, materiale cu care reacționează acetilcisteina.

Acetilcisteina favorizează bronhospasmul, de aceea este contraindicată în criza de astm bronșic și trebuie folosită cu prudență la astmatici (se poate asocia cu bronhodilatatoare). La emfizematoși aerosolii se administrează utilizînd ca vehicul aerul sub presiune (nu oxigenul). Fluidificarea brutală a secrețiilor poate determina inundarea bronhiilor la bolnavii incapabili să expectoreze (ceea ce impune bronhoaspirația de urgență).

**Carbocisteina** (*carbocysteine, rhinathiol*), S-carboximetilcisteina, este un mucolitic activ pe cale orală. Dozele recomandate sînt de 0,75 g de 3 ori/zi. Provoacă uneori greață și gastralgii.

**Mesna** (*mistabron, mistabronco*), mercaptoetansulfonatul de sodiu, este un mucolitic mai activ și cu efect mai durabil decît acetilcisteina. Acționează atît prin gruparea tiol, *reducătoare*, cît și prin gruparea sulfonică polară, conținute în moleculă. Pe lîngă indicațiile obișnuite, este avantajoasă postoperator și în cadrul îngrijirii intensive (reanimare, anestezie). Se administrează prin aerosolizare (1—2 fiole a 3 ml soluție 20% de 3—4 ori/zi) și în instilații pe sondă endotraheală sau canulă de traheotomie (cîte 1—2 ml soluție 20%, diluați în același volum de apă distilată sau ser fiziologic și introduși la fiecare oră, pînă la obținerea efectului dorit).

Mesna favorizează bronhoconstricția, fiind contraindicată în astmul fără acumulare de secreții și în starea de rău astmatic. Nu trebuie folosită la bolnavii cu slăbiciune extremă, incapabili să tușească și să expectoreze, în situația în care nu se poate face bronhoaspirație de urgență.

**Bromhexina** (*bromhexin, bisolvon*) este un compus cuaternar de amoniu, obținut prin sinteză, după modelul unui alcaloid natural — vasicina. Are proprietăți mucolitice, scăzând viscozitatea sputei, datorită, probabil, fragmentării fibrilelor de mucopolizaharide acide din structura mucusului. Acțiunea s-ar exercita prin *intermediul enzimelor lizozomiale*, a căror activitate crește la suprafața mucoasei.

Bromhexina este indicată în bronșitele acute și cronice, bronșiectazii, pneumoconioze; de asemenea poate fi utilă pre- și postoperator. Se administrează oral, câte 8—16 mg de 3 ori/zi, sau în inhalații, câte 4 ml soluție 0,2% (8 mg) de 2 ori/zi. În cazurile grave, de exemplu după intervențiile chirurgicale, se poate injecta subcutanat intramuscular sau intravenos (în 2—3 minute), câte o fiolă a 8 mg de 2—3 ori/zi.

Bromhexina este în general bine suportată. Atunci când se administrează oral poate provoca rareori, greață. Soluția nu trebuie amestecată cu preparate alcaline (de exemplu cortizoni, ampicilină).

#### 18.2.2.2. ENZIMELE PROTEOLITICE

**Tripsina, chimiotripsina, streptokinaza, streptodornaza, dezoxiribonucleaza** sint enzime proteolitice, care aplicate local, în aerosoli sau instilații, pot *fluidifica secrețiile bronșice purulente*, viscoase, din infecțiile bronhopulmonare. Acționează lizind puroiul, materialul necrotic și fibrele de acid dezoxiribonucleic care îngroașe mucusul și îngreuiază expectorația. *Acțiunea iritantă* asupra mucoasei traheobronșice limitează considerabil utilitatea terapeutică.

#### 18.2.2.3. AGENȚI TENSIOACTIVI ȘI HIDRATANȚI AI SECREȚILOR

**Tiloxapolul** (*tyloxapol, superinone*) este un polimer din seria eterilor macrogolici. Are proprietatea de a *scădea tensiunea superficială*. Inhalarea de aerosoli cu tiloxapol 0,125% este recomandată pentru hidratarea și lichefierea secreției bronhopulmonare viscoase. Eficacitatea terapeutică este în general slabă. Tiloxapolul intră în compoziția preparatului *alevaire*.

**Vaporii de apă** inhalați, ca și apa ingerată în cantități mari, hidratează și fluidifică secrețiile bronhice uscate, umidifică mucoasa și ușurează mișcarea cililor. Hidratarea este un mijloc terapeutic util în diferite afecțiuni bronhopulmonare cronice.

Se recomandă inhalarea vaporilor de apă deasupra unui vas cu apă fierbinte sau administrarea de aerosoli dintr-o soluție salină izotonă încălzită la 50°C.

#### CITEVA PREPARATE MEDICAMENTOASE ROMÂNEȘTI

**Calmotusin** — soluție pentru uz intern, conținând clofedanol hcl 5 g/100 ml (flacon cu 10 ml).





**Codenal** — comprimate conținând codeină 15,5 mg și fenobarbital 8,5 mg (flacon cu 10 bucăți).

**Sirogal** — sirop, conținând gaiacol sulfonat de potasiu 2,30 g, benzoat de sodiu 2,30 g și tinctură de aconit 0,80 g/100 g (flacon cu 125 ml).

**Sirop expectorant** — sirop, conținând extract pectoral fluid 20 g și clorură de amoniu 0,50 g/100 ml (flacon cu 125 ml).

**Trecid** — comprimate, conținând gaiafenezină 100 mg (flacon cu 40 bucăți); sirop, conținând gaiafenezină 2 g/100 ml (flacon cu 100 ml); soluție pentru uz intern, conținând gaiafenezină 10 g/100 ml (flacon cu 20 ml).

**Tusan** — comprimate, conținând noscapină hcl 50 mg sau 10 mg (flacon cu 10 bucăți).

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- BIENFET V. — Histopatologie de la secretion bronchique, *Esentialia*, 1971, 8, 5, p. 7; CORBEEL L. — Methodes de traitement de l'obstruction bronchique, utilisation des mucolytiques, *Ars Medici*, 1972, 27, numéro hors série, p. 29; EDDY N. B., FRIEBEL H., HAHN K. J., HALLBACH H. — Codeine and its alternates for pain and cough relief, WHO, Geneva, 1970; GUIDICELLI J. F. — Les antitussifs, *Rev. Med. (Paris)*, 1973, 39, p. 253; HUGHES D. T. D. — Diseases of the respiratory system. Cough suppressants, expectorants and mucolytic agents, *Brit Med. J.*, 1978, 1, p. 1202; LIEBERMAN J. — The appropriate use of mucolytic agents, *Amer. J. Med.*, 1970, 49, p. 1; POLU J. M. — Les fluidifiants bronchitiques, *Nouv. Presse Méd.*, 1978, 7, 7, p. 557; RACOVEANU C. — Bazele biochimice ale terapiei mucolitice, *Viata med.*, 1973, 20, 24, p. 113; RICHARDSON P. S., PHIPS R. J. — The anatomy, physiology, pharmacology and pathology of traheobronchial mucus secretion and the use of expectorant drugs in human disease, *Pharmacol. Therap.*, 1978, 3, p. 44; SALEM H., AVIADO D. M. — Antitusive agents, in *International encyclopedia of pharmacology and therapeutics*, Sect. 27, Ed. Pergamon, Oxford, 1970; STEEN S. N., ZIMENT I., FREEMAN D., THOMAS J. S. — Evaluation of a new mucolytic drug, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1974, 16, 1, p. 58; STERNON J. — La pratique devant le choix d'un antitussif, *Ars Medici*, 1978, 33, 20, p. 1751; YEAGER H. — Trachealbronchial secretions, *Amer. J.*, 1971, 50, p. 493.

## 19. ANTIASMTATICELE

Obstrucția bronșică reversibilă, care caracterizează boala astmatică, se datorește bronhoconstricției, edemului mucoasei și hipersecreției de mucus. Boala poate fi de natură imunologică — *astm alergic* sau *extrinsec*, caracterizat prin prezența IgE, care, fixate pe membrana mastocitelor și bazofilelor din plămâni, reacționează cu antigenii, provocând eliberarea de histamină, SRS-A și alte chimicale endogene cu acțiune bronhoconstrictoare, congestivă și secretostimulantă. *Astmul intrinsec*, care nu are patogenie imună, se caracterizează printr-o stare de hiperreactivitate a musculaturii și mucoasei bronșice la stimuli reprezentați de efort și alte situații de stres, aerul rece, agenți iritanți (tutun, ceață etc.), infecții (mai ales virotice). Au fost descrise o predominantă vagală (care provoacă bronhoconstricția), un deficit la nivelul receptorilor beta-2-adrenergici (care favorizează bronhoconstricția). La nivel molecular există probabil un dezechilibru al sistemului nucleotizilor ciclici intracelulari cu funcție de mesager secund, respectiv un minus de AMPc, care determină o stare contractilă a musculaturii bronhice și favorizează eliberarea din mastocitele pulmonare a histaminei, SRS-A etc.

Tratamentul astmului bronșic dispune actualmente de următoarele categorii de medicamente:

- *bronhodilatatoare*, acționând fie prin *mecanism vegetativ* — simpatomimetice și parasimpatolitice, fie *direct* asupra musculaturii netede
- aminofilina;
- substanțe care *inhibă degranularea mastocitelor* — cromoglicatul și ketotifenul;
- medicamente care acționează îndeosebi ca *antiinflamatorii*, desconggestionând mucoasa și îndepărtând edemul — glucocorticoizii.

De asemenea pot fi utile în astm *expectorantele mucolitice* (acetilcisteina, bromhexina), care fluidifică și ușurează eliminarea secrețiilor traheobronșice viscoase. În prezența infecției bacteriene sînt indicate *antibiotice* (eritromicină etc.). Hipoxemia se combate prin suplimentarea oxigenului, iar acidoza metabolică marcată (în starea de rău astmatic) face necesară administrarea de *bicarbonat de sodiu*.



Folosirea în astmul bronșic a unor asociații medicamentoase complexe, conținând aminofilină, efedrină, papaverină, atropină și uneori fenacetină, cafeină, sedative, cortizoni, chiar digitală, nu este rațională și poate fi cauză de reacții adverse importante.

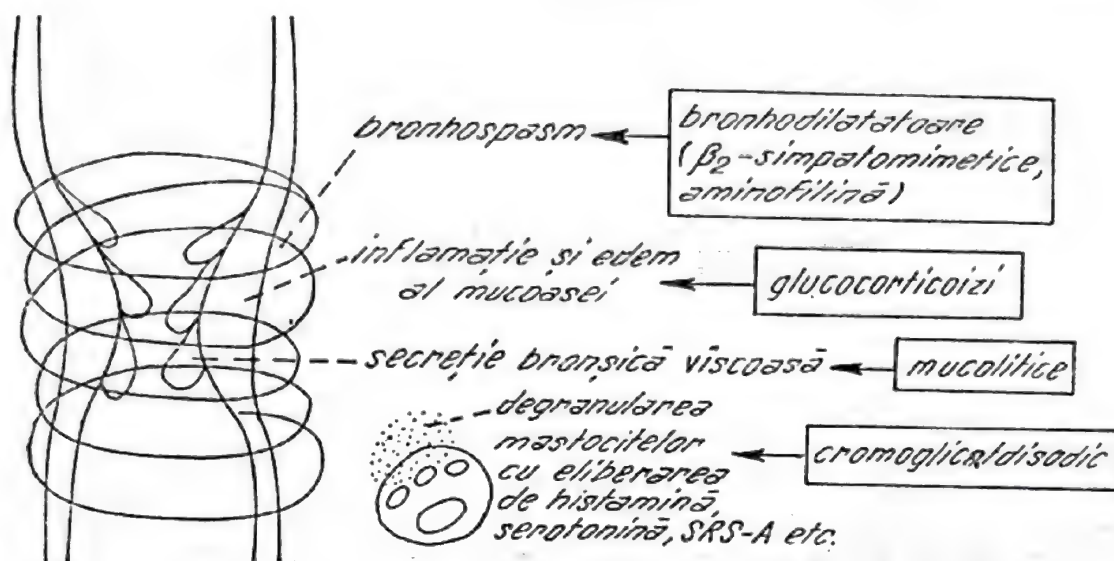


Fig. 66. — Intervenția principalelor medicamente folosite în tratamentul astmului bronșic asupra diferiților factori care contribuie la obstrucția bronhiilor (schematic).

### 19.1. SIMPATOMIMETICELE BRONHODILATATOARE

Simpatomimeticele pot avea acțiuni alfa-adrenergice, care se manifestă prin vasoconstricție cu hipertensiune arterială și bronhoconstricție (slabă), acțiuni  $\beta_1$ -adrenergice, care determină stimulare cardiacă și acțiuni  $\beta_2$ -adrenergice, care provoacă bronhodilatație, vasodilatație, relaxarea uterului, stimularea mușchilor striati, inhibarea eliberării de histamină prin reacția antigen-anticorp; de asemenea simpatomimeticele pot produce stimulare psihomotorie, probabil de natură beta-adrenergică.

Efectul bronhodilatator, de natură  $\beta_2$ -adrenergică, interesând mai ales bronhiile mici, din periferie, explică, în principal, beneficiul terapeutic în astmul bronșic. Simpatomimeticele bronhodilatatoare la astmatici, opresc sau evită criza, diminuează rezistențele pulmonare, ameliorează probele spirometrice și funcția ventilatorie a plămânului, scad presiunea bioxidului de carbon în sinșele arteriale. Efectul bronhospastic al histaminei și acetilcolinei, bronhospasmul indus prin alergeni, ca și bronhospasmul la efort, sînt diminuate sau împiedicate. Un element pozitiv adițional constă în îmbunătățirea clearance-ului mucocilar, care este avantajoasă atât în astm cît și în bronșita cronică.

Altă acțiune  $\beta_2$ -adrenergică, utilă în astmul alergic, constă în inhibarea (slabă) a eliberării din mastocitele pulmonare a metaboliților endogeni care provoacă bronhoconstricție, hipersecreție și edem al mucoasei.

Ațit bronhodilatația cît și inhibarea degranulării mastocitelor se datoresc probabil creșterii cantității de AMPc din celule — acționarea re-

ceptorilor beta determină stimularea adenilciclazei, enzimă care catalizează transformarea ATP în AMPc, cu sporirea disponibilului de adenilat ciclic.

*Vasoconstricția alfa-adrenergică*, cu *descongestionarea* consecutivă a *mucoasei* este o altă acțiune care poate fi utilă în astm, contribuind la dezobstruarea bronhiilor.

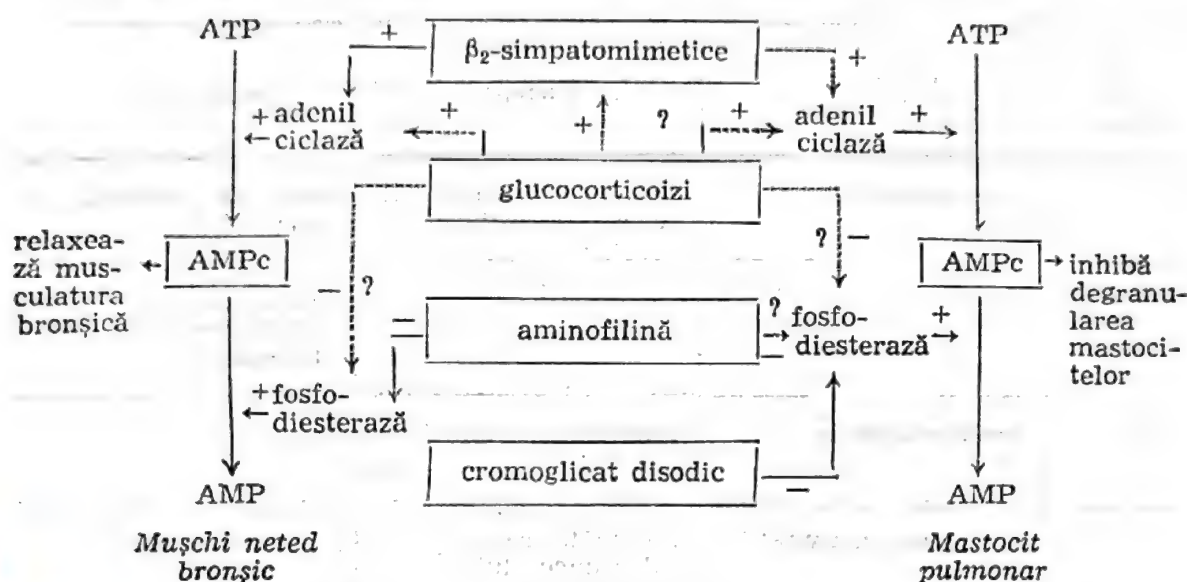


Fig. 67. — Intervenția medicamentelor antiastmatice la nivelul sistemului adenilatului ciclic (AMPc) din musculatura netedă bronșică și din mastocitele pulmonare.

Efectul bronhoconstrictor alfa-adrenergic, nefavorabil, este în general nesemnificativ, cantitatea de receptori alfa la nivelul bronhiilor fiind mult mai mică decât cea a receptorilor beta<sub>2</sub>.

Unele acțiuni adrenergice pot avea consecințe nedorite, generînd *reacții adverse*. Astfel, *stimularea beta<sub>1</sub>-adrenergică a inimii* poate fi cauză de *tahicardie*, *aritmii*, favorizează *ischemia miocardică*, agravează *angina pectorală* sau poate declanșa *infarctul acut de miocard*. *Stimularea beta<sub>2</sub>-adrenergică la nivelul fibrelor musculare striate* lente este probabil responsabilă de *tremorul degetelor*, care apare ca efect nedorit al multor *simpatomimetice bronhodilatatoare*. *Agitația, anxietatea*, de care se plîng unii bolnavi, sînt consecința *stimulării adrenergice centrale*.

Astmaticii pot deveni *refractari la acțiunea bronhodilatatoare a beta-simpatomimeticelor*. Fenomenul este favorizat de abuzul de aerosoli — în general nu trebuie depășite 3—4 doze/zi. Starea bolnavilor se agravează și poate evolua spre *status astmatics*. Mecanismul toleranței nu este cunoscut. Au fost incriminate: *insuficiența funcțională a sistemului adenilatului ciclic și dezechilibrul între nucleotizii ciclici (AMPc, GMPc)*, scăderea reactivității receptorilor beta-adrenergici, *diminuarea cantității acestor receptori ca urmare a evoluției bolii*, predominanța componentei reflexe vagale în bronhoconstricție. Hipoxia, acidoza celulară, hipokaliemia, scad reactivitatea la stimularea beta-adrenergică. Cortizonii refac cu repeziciune (în 6—8 ore) această reactivitate. În cazurile de astm sever,



cînd obstrucția se datorește, în mare parte, edemului mucoasei și discri-niei, beta-simpatomimeticele, care nu influențează aceste componente, de-vin ineficace.

TABELUL LVII

CONSECINȚELE FARMACODINAMICE, EFECTELE TERAPEUTICE ȘI EFECTELE NEDORITE REZULTATE PRIN STIMULAREA MEDICAMENTOASĂ A DIFERITELOR TIPURI DE RECEPTORI ADRENERGICI LA ASTMATICI

| Acti-varea recep-torilor | Consecințe farmacodinamice                     | Efecte terapeutice                                    | Reacții adverse  |
|--------------------------|--|---|--|
| alfa                     | vasoconstricție                                | descongestionarea mu-coasei traheobronșice            | creșterea presiunii ar-teriale                         |
| beta <sub>1</sub>        | stimulare cardiacă                             |   | tahicardie, aritmii, fa-vorizarea ischemiei miocardice |
| beta <sub>2</sub>        | bronhodilatație                                | împiedicarea crizei astmatice                         |  |
|                          | stimularea activității ciliare                 | îmbunătățirea clearance-ului mucociliar               |  |
|                          | inhibarea degranulării mastocitelor pulmo-nare | interferarea compo-nentel imunopatolo-gice a astmului |  |
|                          | vasodilatație                                  |   | dezechilibru ventilație-perfuzie                       |
|                          | acționarea musculatu-rii striate               |   | tremor   |

Stimulantele beta-adrenergice micșorează, la unii bolnavi cu astm, saturarea în oxigen a sîngelui arterial, deși provoacă bronhodilatație. Acest efect nedorit este consecința *dezechilibrului între ventilație și per-fuzie* — arteriolele, dilatate prin acțiunea beta<sub>2</sub>-adrenergică, furnizează o cantitate sporită de sînge alveolelor încă insuficient ventilate.

Simpatomimeticele folosite ca antiastmatice au, în măsură variată, di-feritele tipuri de acțiuni adrenergice. *Simpatomimeticele cu acțiuni alfa și beta-adrenergice*, de felul adrenalinei, au un spectru farmacologic larg și sînt relativ greu de minuit terapeutic. Cele cu *acțiuni beta*, dar lipsite de acțiuni alfa — de exemplu izoprenalina, sînt mai avantajoase în ast-mul bronșic, dar provoacă frecvent reacții adverse cardiace. *Stimulan-tele beta<sub>2</sub> selective* — de exemplu salbutamolul sau fenoterolul — per-mit țintirea mai riguroasă a efectului bronhodilatator, cu evitarea, în

TABELUL LVIII

PRINCIPALELE CARACTERISTICI FARMACODINAMICE ȘI  
TERAPEUTICE ALE SIMPATOMIMETICELOR FOLOSITE CA  
BRONHODILATATOARE ÎN ASTMUL BRONȘIC\*

| Grupa chimică | Compusul      | Acțiunea<br>receptorilor<br>adrenergici | Durata<br>efectului | Calea de<br>administrare<br>la astmatici |
|---------------|---------------|---|---------------------|--|
| Catecolamine  | adrenalină    | $\alpha = \beta$                        | +                   | p, s.c.                                  |
|               | izoprenalină  | $\beta_1$ și $\beta_2$                  | ++                  | p, p.l.                                  |
| Rezorcinoli   | orciprenalină | $\beta_2 \geq \beta_1$                  | +++                 | p, s.c., o                               |
|               | terbutalină   | $\beta_2 > \beta_1$                     | ++++                | p, s.c., o                               |
|               | fenoterol     | $\beta_2 > \beta_1$                     | +++++               | p, o                                     |
| Saligenine    | salbutamol    | $\beta_2 > \beta_1$                     | ++++                | p, o                                     |

\* p=cale pulmonară, aerosoli; o=per os; p.l.=perlingual; s.c.=subcutanat.

mare măsură, a efectelor nedorite asupra inimii; tremorul poate fi însă supărător.

O altă caracteristică importantă este *durata de acțiune*. Adrenalina și izoprenalina, cu durată scurtă de acțiune, sînt utile numai pentru tratamentul curativ al crizei astmatice, în timp ce salbutamolul, terbutalina și fenoterolul, cu durată lungă de acțiune, sînt avantajoase și pentru profilaxia crizelor.

Bronhodilatatoarele simpatomimetice se pot administra în injecții subcutanate, în inhalații, sau pe cale orală. *Injectarea* este folosită relativ rar și numai pentru oprirea crizei; adrenalina și terbutalina se pot administra astfel. Majoritatea simpatomimeticele recomandate în astm se administrează obișnuit prin inhalare. *Aerosolii pentru inhalat* grăbesc apariția efectului și conferă, prin însăși calea de administrare, oarecare bronhoselectivitate, micșorînd riscul reacțiilor adverse sistemice (cardiace și altele). Siguranța dozării este relativă, deoarece cantitatea de medicament care ajunge la locul de acțiune este dependentă de tehnica de administrare și de dimensiunea particulelor inhalate. În caz de obstrucție bronșică marcată, în formele severe de astm și în răul astmatic, aerosolii nu sînt eficace, deoarece obstrucția extremă face ca substanța activă să nu poată ajunge la locul de acțiune. Autoadministrarea aerosolilor pretează la supradozare (dacă bolnavul nu este bine instruit de către medic). De asemenea abuzul cronic determină instalarea toleranței. *Calea orală*, posibilă pentru efedrină, orciprenalină, terbutalină, fenoterol și salbutamol, este caracterizată prin instalarea mai lentă și durată mai lungă a efectului. Se utilizează pentru tratamentul de fond al astmului și pentru profilaxia crizelor. De asemenea poate fi eficace atunci cînd îngustarea



marcată a bronhiilor face aerosolii inoperanți. Riscul efectelor secundare este mai mic decât pentru injecții, dar mai mare decât pentru aerosoli. Dezvoltarea toleranței este, în general, puțin evidentă.

Simpatomimeticele antiastmatice au, ca nucleu de bază, betafenil-etilamina. Unele — adrenalina, izoprenalina, izoetarina, hexoprenalina — prezintă în poziția 3 și 4 a nucleului benzenic câte o grupare oxidril, având structură catecolaminică. Aceasta conferă o intensitate mare de acțiune asupra receptorilor adrenergici. Datorită caracterului polar al substituenților, moleculele trec greu prin membrane, ceea ce face ca absorbția intestinală să fie slabă; de asemenea pătrund în măsură mică prin bariera hematoencefalică. Catecolaminele sînt în mare parte inactivate prin sulfatare în intestin, iar cantitatea mică absorbită este practic în totalitate degradată prin metilare la gruparea oxidril din poziția 3. Aceasta explică ineficacitatea căii orale. Durata de acțiune este scurtă atît pentru adrenalina injectată cît și pentru preparatele introduse prin inhalatie, datorită inactivării în organism de către COMT.

Alte simpatomimetice bronhodilatatoare au structură de rezorcinol, adică prezintă 2 grupări oxidril substituite în poziția 3 și 5 a nucleului benzenic. Aceasta crește activitatea asupra receptorilor  $\beta_2$ , respectiv efectul bronhodilatator. De asemenea, molecula este mai stabilă, mai puțin vulnerabilă la enzime, ceea ce determină o disponibilitate mai bună după administrarea orală și o durată mai lungă a efectului. În această grupă se încadrează orciprenalina, terbutalina și fenoterolul.

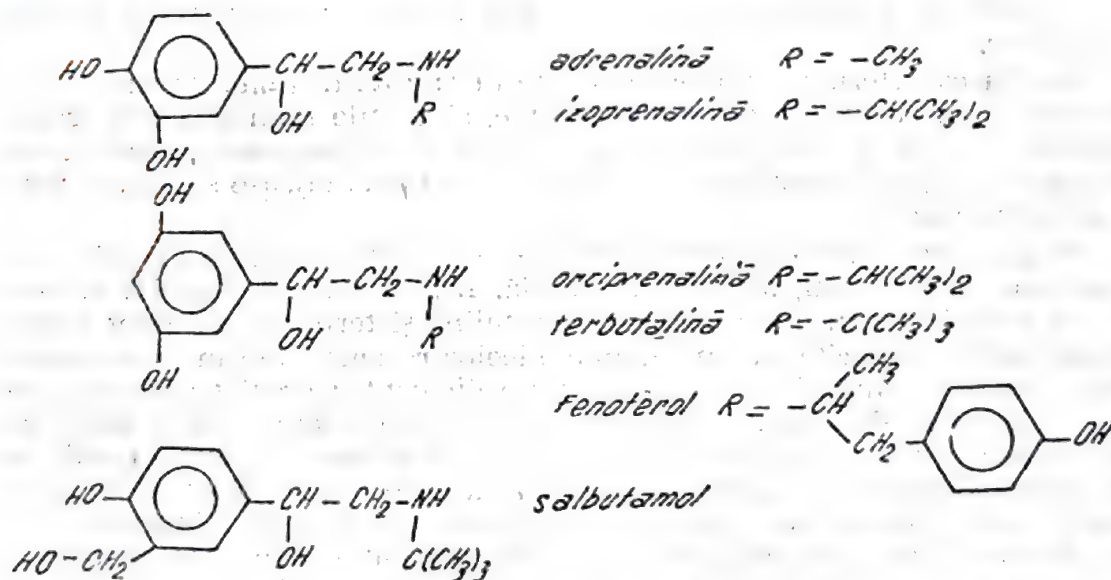


Fig. 68. — Structura chimică a principalelor simpatomimetice folosite ca antiastmatice.

O a treia grupă chimică este reprezentată de saligenine — de exemplu salbutamolul, cu un substituent  $-\text{CH}_2\text{OH}$  în poziția 3 și o grupare  $-\text{OH}$  în poziția 4. Compușii de acest fel au acțiuni beta-adrenergice intense. Molecula este stabilă, ceea ce conferă posibilitatea administrării orale și o durată lungă de acțiune.

Efedrina are molecula *feniletilaminică*, lipsită de substituenți la nivelul nucleului benzenic. Acționează prin eliberarea de noradrenalină din terminațiile simpatice și direct asupra receptorilor alfa și beta. Potența este relativ mică. Este stabilă, fiind activă pe cale orală și avînd un efect durabil. Trece cu ușurință prin bariera hematoencefalică și are uneori efecte secundare nervos centrale supărătoare.

*Substituenții la gruparea amino* sînt importanți pentru acțiunea asupra diferiților receptori adrenergici. Substituentul metil — în cazul adrenalinei — face ca substanța să fie activă atît asupra receptorilor beta, cît și alfa. Creșterea dimensiunii substituentului determină activarea selectivă a receptorilor beta — izoprenalina, care are un substituent izopropilic la amină, exercită numai acțiuni beta-adrenergice ( $\beta_1$  și  $\beta_2$ ); salbutamolul și fenoterolul, cu substituenți mai voluminoși acționează  $\beta_2$  selectiv.

Adrenalina (*adrenalin, epinephrine*), amină simpatomimetică cu acțiuni alfa și beta, are efecte favorabile în astmul bronșic, datorită *bronhodilatației și descongestionării mucoasei*. Se folosește pentru *tratamentul de urgență a crizei astmatice*, în *injecții subcutanate*, 0,2—0,3 ml din soluția de 1‰ (0,2—0,3 mg), beneficiul apărînd obișnuit după 3—5 minute; la nevoie se repetă la fiecare 20 minute, pînă la 3—4 doze. Se poate administra și în aerosoli, în soluție 1‰ (atenție, soluția este concentrată, nu se poate injecta); există și preparate de aerosoli dozate, care eliberează 0,16 mcg adrenalină pentru un puf. *Efectele secundare* sînt *frecvente*, mai ales pentru injecție: tremor, anxietate, tulburări cardiovasculare, cu risc de aritmii severe sau hemoragie cerebrală. Bolile cardiace (îndeosebi aritmiile și cardiopatia ischemică), hipertensiunea arterială, reprezintă contraindicații. Folosirea la hipertiroidieni și la bătrîni impune multă prudență.

Efedrina (*ephedrine*), alcaloid din *Ephedra*, este alt simpatomimetic cu acțiuni beta și alfa. Are *efect mai durabil* decît adrenalina deoarece molecula este rezistentă la inactivarea enzimatică — timpul de înjumătățire este de circa 4 ore.

Efedrina poate fi utilă în formele ușoare de astm, pentru profilaxia crizelor. Se administrează *oral*, 15—50 mg de 3—4 ori/zi. Eficacitatea este inegală. Reacțiile adverse, îndeosebi cele nervoase centrale — anxietate, insomnie, amețeli, cefalee, greață, vomă — sînt frecvente. La dozele mari pot apărea palpitații, tremor, oboseală musculară.

Izoprenalina (*isoprenaline, isoproterenol, aleudrin, bronhodilatin, isuprel*) este o catecolamină de sinteză cu *acțiuni predominant beta-adrenergice*.

Inhalată sub formă de aerosoli liniștește, de regulă, criza de astm bronșic. Efectul survine după 2—5 minute și durează 30 minute—2 ore.

Medicamentul este util ca tratament simptomatic al crizei astmatice sau a altor situații de bronhospasm (în bronșite, bronșiectazie sau emfizem).

Izoprenalina se absoarbe repede din plămîni. Este în scurt timp metabolizată sub influența COMT. Administrată perlingual se absoarbe inegal și limitat. Disponibilitatea este insuficientă în cazul folosirii căii orale.



Izoprenalina se administrează obișnuit prin *inhalație*, 0,5 ml din soluția 0,5%, diluați pînă la 2,5 ml și introduși în 10—20 minute. Există și preparate de aerosoli presurizați dozați, conținind 80 sau 100 mcg/doză — se administrează un puf odată, repetind, la nevoie, după 2—3 minute; se recomandă a nu se depăși 3—4 doze/zi și un flacon (300 doze) în 3 luni. O altă cale este cea *perlinguală* — tablete a 10 mg — dar eficacitatea în astm este slabă și incertă, iar reacțiile adverse relativ frecvente.

Frecvența reacțiilor adverse este mică cînd izoprenalina este folosită corect pe cale inhalatorie. Dozele mari pot provoca tahicardie, palpitații, tremor, greață și vomă. Sînt semnalate și cazuri de moarte subită. Folosirea în stare de rău astmatic și în astmul cu dispnee continuă este o greșeală — medicamentul este ineficace în aceste situații și poate fi cauză de accidente grave. Tahiaritmiile, angina instabilă, infarctul acut de miocard, astmul cardiac, reprezintă contraindicații absolute. Este necesară multă prudență în insuficiența coronariană stabilă, insuficiența cardiacă, hipertensiunea arterială, la hipertiroidieni și la diabetici.

**Orciprenalina** (*orciprenaline, metaproterenol sulfat, astmopent, alupent*), analogul rezorcinol al izoprenalinei, are un efect *mai durabil* decît aceasta. Beneficiul terapeutic survine după 10 minute de la inhalarea aerosolilor și se menține circa 4 ore. Doza recomandată este de un puf a 0,75 mg, repetind eventual după 2—3 minute (fără a depăși 3 doze/zi și un flacon a 300 doze în 3 luni). Se poate administra și oral, dar această cale nu este avantajoasă în astmul bronșic.

Orciprenalina provoacă efecte similare celor ale izoprenalinei și are aceleași contraindicații. Este *mai bine suportată*, cînd se administrează prin inhalație, această cale conferind un grad de  $\beta_2$  selectivitate, respectiv o frecvență redusă a reacțiilor adverse cardiace.

**Terbutalina** (*terbutaline, bricanyl*), analogul terțiar butil al orciprenalinei, are oarecare  $\beta_2$  selectivitate și un efect *mai durabil*. Este activă și pe cale orală, dar absorbția este inegală.

Efectul se instalează după 2—5 minute de la inhalarea medicamentului sub formă de aerosoli și durează 5—6 ore. În cazul administrării orale efectul apare după o oră și durează circa 7 ore. Cînd se folosește injecția subcutanată efectul este evident după 5 minute și persistă pînă la 4 ore.

Dozele recomandate sînt de 1—2 pufuri a 0,25 mg, inhalate de 3—4 ori/zi, un comprimat a 2,5 mg, ingerat de 3—4 ori/zi, sau o fiolă a 0,25 mg, injectată subcutanat (repetind, la nevoie, după 6—8 ore). Calea pulmonară este indicată pentru tratamentul și profilaxia crizelor în astmul de intensitate medie. Administrarea orală este adecvată atunci cînd crizele sînt frecvente sau dispneea este continuă (situație în care aerosolii nu sînt eficace). Injectarea se recomandă pentru tratamentul de urgență a crizei astmatice.

Efectele nedorite sînt minore pentru aerosoli — tremor (mai frecvent ca pentru izoprenalină), palpitații, tahicardie. Pentru calea orală reacțiile adverse sînt relativ frecvente, iar pentru injecție riscurile sînt apropiate de cele ale adrenalinei ( $\beta_2$  selectivitatea se pierde).

**Salbutamolul** (*salbutamol, salbuterol, sultanol, ventolin*) este o amină simpatomimetică derivată de saligenină. Proprietățile farmacologice sînt asemănătoare terbutalinei. Are o *selectivitate relativă față de receptorii  $\beta_2$ -adrenergici*, efectul este *durabil*, este activ atît în inhalații cît și pe



cale orală. Aerosolii sînt utili în astmul de intensitate medie. Se administrează un puf a 0,1 mg în criză, repetînd la nevoie după 1—2 minute. Deoarece efectul se menține circa 5 ore, aerosolii se pot folosi și pentru profilaxia crizelor, cîte un puf la fiecare 4—6 ore (fără a depăși 6 doze/zi). În astmul cu dispnee continuă se recomandă calea orală, cîte 1 comprimat a 2 mg de 3 ori/zi.

Reacțiile adverse sînt rare și minore pentru calea pulmonară: tremor, tahicardie, palpitații. Administrarea orală provoacă relativ frecvent tremor, tahicardie uneori importantă, mai rar cefalee și epigastralgie.

Salmefamolul și carbuterolul sînt înrudite chimic cu salbutamolul și au proprietăți similare.

Fenoterolul (*fenoterol*, *berotec*) este un derivat de rezorcinol (ca și orciprenalina). Are proprietăți farmacologice asemănătoare celor ale terbutalinei și salbutamolului. *Efectul bronhodilatator* este ceva mai durabil, corespunzător unui timp de înjumătățire plasmatică de aproape 7 ore.

Se administrează în inhalații, un puf a 0,2 mg în criză (repetînd eventual după 5 minute) sau cîte 1—2 pufuri de 2—3 ori/zi, pentru profilaxia crizelor (efectul se menține 5—8 ore). Dozele recomandate oral sînt de 2,5—5 mg de 3 ori/zi.

Aerosolii provoacă rareori tahicardie, palpitații, tremor, nervozitate. Aceste efecte nedorite sînt mai frecvente pentru calea orală. Precauțiile și contraindicațiile sînt aceleași ca pentru celelalte simpatomimetice antiastmatice.

## 19.2. PARASIMPATOLITICELE FOLOSITE CA BRONHODILATATOARE

Parasimpatoliticele sau *anticolinergicele* inhibă atît bronhoconstricția directă cît și bronhoconstricția reflexă (care pornește de la receptori pentru iritație de pe mucoasă), mediate de vag. De asemenea ele inhibă degranularea mastocitelor, atunci cînd aceasta este provocată de acetilcolină. Efectele se datoresc *blocării receptorilor colinergici muscarinici*, fenomen care, la nivel molecular, se traduce prin scăderea activității guanilciclazei, cu modificarea consecutivă a echilibrului nucleotizilor ciclici intracelulari în favoarea AMPc.

În condiții clinice *efectul bronhodilatator*, care se exercită predominant la nivelul bronhiilor mari din căile respiratorii centrale, este *relativ slab*, iar eficacitatea terapeutică în astm este redusă. La aceasta se adaugă dezavantajele care decurg din efectul antisecretor, ce determină *creșterea viscozității secreției mucoasei* și din *inhibarea clearance-ului mucociliar*.

*Atropina* este rareori folosită în astm, deoarece eficacitatea este modestă și efectele secundare sînt frecvente.

*Ipratropiul* (*ipratropium bromide*, *atrovent*) este un anticolinergic de sinteză înrudit cu metilatropina, recent introdus în terapeutică. Administrat în aerosoli are *efect bronhodilatator de intensitate moderată*, care se instalează ceva mai lent decît pentru simpatomimetice și este relativ *durabil*. Dozele recomandate sînt de 1—2 pufuri a 0,02 mg de 3 ori/zi pentru profilaxia crizelor și 2—3 pufuri pentru combaterea crizei. Se fo-



losește în bronșita cronică obstructivă și în astmul bronșic, fiind mai eficient profilactic decât curativ.

Este foarte bine suportat. Aerosolii nu inhibă secreție bronșică. Nu s-au semnalat reacții adverse, în afara unei ușoare uscăciuni a gurii pentru dozele mari, de aceea este avantajos îndeosebi la cardiaci și coronarieni, care nu suportă simpatomimeticele.

**Asociația fenoterol-ipratropiu (berodual)** cuprinde doze mici din stimulantul beta<sub>2</sub>-adrenergic și doze obișnuite de ipratropiu. Cele 2 medicamente secționează sinergic ca bronhodilatatoare, iar efectele nedorite beta-adrenergice sînt reduse. Se administrează în aerosoli.

### 19.3. AMINOFILINA ȘI ALTE BRONHODILATATOARE MUSCULOTROPE DIN GRUPA TEOFILINEI

**Teofilina (theophylline)**, alcaloid xantinic înrudit îndeaproape cu cafeina, relaxează musculatura bronhiilor și alți mușchi netezi, stimulează miocardul, crește diureza și excită sistemul nervos central. Deoarece este puțin solubilă, se folosește terapeutic mai ales sub forma unui complex cu etilendiamină — aminofilina, care are aceleași proprietăți farmacologice, dar este mai solubilă.

**Aminofilina (aminophylline, theophylline-ethylendiamine, euphyllin, inophylline, miofilin)** are efect bronhodilatator net, dar de intensitate mai mică decât cel al simpatomimetecelor. Ameliorează semnificativ funcția pulmonară în astmul bronșic. Poate fi eficient la bolnavii la care simpatomimeticele au devenit inactive. Relaxarea bronhiilor se datorește unei acțiuni directe asupra musculaturii netede.

În afara bronhodilației, intervine favorabil acțiunea de *stimulare a centrilor respiratori bulbari*, care se manifestă prin mărirea minut-volumului respirator. Reactivitatea centrilor respiratori la bioxidul de carbon crește.

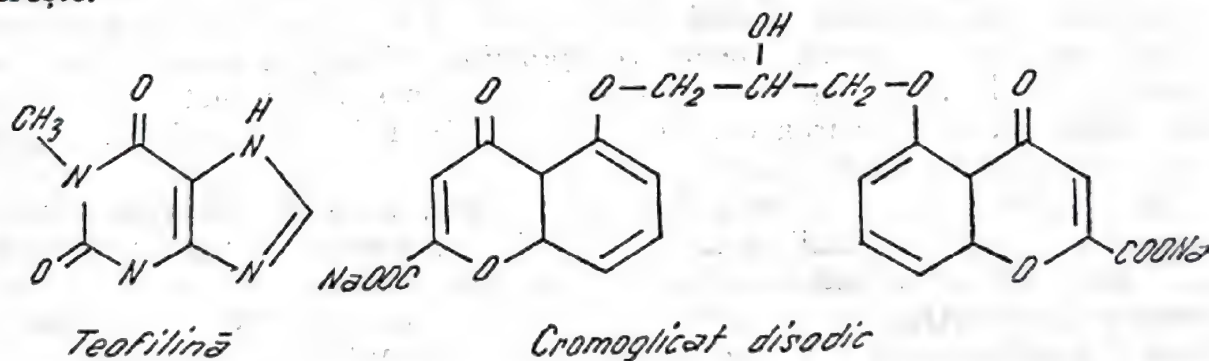


Fig. 69. — Structura chimică a teofilinei și a cromoglicatului disodic.

Aminofilina are și efecte hemodinamice favorabile. Ea mărește forța contractilă a miocardului, scade presarcina și micșorează presiunea venoasă de umplere. În condiții de insuficiență cardiacă produce o creștere a debitului-bătăie, evidentă, deși trecătoare (se menține circa 30 minute după injectarea intravenoasă). Modificările hemodinamice se datoresc, în parte, eliberării de catecolamine din sistemul simpatomedulosuprarenal și potențării acțiunilor acestora la nivelul structurilor efectoare.



Mecanismul intim de acțiune al aminofilinei nu este precizat. Alcaloizii xantinici *inhibă fosfodiesteraza*, enzimă care degradează AMPc. Consecutiv se produce o *creștere a cantității de adenilat ciclic* intracelular, care ar fi responsabilă de bronhodilatație, stimularea inimii și excitația centrală. S-a descris, de asemenea, o *modificare a permeabilității membranare la ioni de calciu*. Atît mărirea cantității de AMPc cît și modificarea echilibrului ionilor de calciu se produce însă la concentrații mai mari decît cele terapeutice. O altă acțiune la nivel molecular, care apare la concentrații mici și poate explica unele efecte ale aminofilinei, constă în *blocarea receptorilor, cu antagonizarea acțiunilor adenozei*, autacoid cu funcții celulare diverse.

Proprietățile farmacocinetice ale aminofilinei sînt foarte importante, efectele terapeutice și toxice fiind în strînsă *corelație cu concentrația plasmatică*, în condițiile unei *variabilități individuale mari* ale acesteia și ale unui indice terapeutic mic al medicamentului. Administrată oral, sub formă de comprimate, aminofilina se absoarbe repede și complet din tubul digestiv (cu condiția dezintegrării și dizolvării adecvate a preparatului). Concentrația plasmatică este maximă după aproximativ 2 ore (pe nemincate). Absorbția rectală din supozitoare este incompletă și inegală; substanța conținută în clisme se absoarbe bine. Efectul terapeutic este evident în jurul concentrației plasmatice de 10 mcg/ml (5—15 mcg/ml). La această concentrație reacțiile adverse sînt rare: ele devin frecvente la concentrații ce depășesc 20 mcg/ml și pot fi severe la 30—40 mcg/ml, sau mai mult (concentrații la care s-au semnalat și accidente letale). Teofilina se leagă de proteinele plasmatice în proporție de 10—15% și are un volum de distribuție de 0,3—0,6 l/kg. Epurarea se face predominant prin metabolizare hepatică. Unii din metaboliții rezultați păstrează parte din activitatea farmacodinamică. Nu dă naștere la acid uric sau cantitatea acesteia nu este relevantă clinic. Prin urină se elimină 10% ca atare, restul ca metaboliți. Timpul de înjumătățire este, în medie, de aproape 9 ore pentru adulți și 3—4 ore pentru copii, dar variațiile individuale sînt considerabile. Insuficiența hepatică și insuficiența cardiacă crește mult timpul de înjumătățire (pînă la 60 de ore). Metabolizarea este, de asemenea, mult redusă la prematuri. Antibioticele macrolidice (eritromicina, trolenadomicina) scad clearance-ul aminofilinei cu 10% sau mai mult; de asemenea cimetidina. Fumătorii metabolizează mai repede alcaloidul, probabil consecutiv inducției enzimatice. Toate aceste interferențe trebuie avute în vedere la dozare.

Aminofilina, *administrată oral*, este un medicament de bază în *astmul cronic*, permițînd, de multe ori, evitarea crizelor. De asemenea este utilă pentru profilaxia crizelor bronhospastice în bronșita cronică obstructivă. Prezintă avantaje suplimentare la bolnavii la care este asociată și o încărcare cardiovasculară. Dozele eficace la adult sînt de 300—600 mg la intervale de 6—8 ore; tratamentul se începe cu 400 mg/zi, crescînd cu cîte 100 mg la intervale de 3 zile, pînă la obținerea efectului dorit fără fenomene nedorite importante (eventual sub controlul concentrației plasmatice). Administrarea se face de preferință pe mîncate — absorbția este mai lentă, dar completă, iar efectele secundare sînt mai puțin frecvente. La copii se recomandă 4—6 mg/kg la fiecare 8 ore. Comprimatele sînt de ales atunci cînd crizele sînt rare sau pentru profilaxia wheezing-ului





la efort. În astmul cronic cu crize frecvente sînt avantajoase preparatele cu acțiune prelungită — *comprimate retard*, care se administrează la intervale de 12 ore, realizînd o concentrație plasmatică mai uniformă, fără oscilații excesive. Există și posibilitatea administrării pe *cale rectală*, sub formă de supozitoare și clisme. Disponibilitatea slabă a substanței active din supozitoare face ca această formă să nu fie avantajoasă; se folosește însă, mai ales pentru administrarea la culcare sau în cazul copiilor care varsă. Utilizarea clismelor este incomodă.

Injectarea intravenoasă a aminofilinei este necesară în *crizele astmatice care nu cedează la simpatomimetice* (aerosoli, adrenalina subcutanat) și la bolnavii cu *rău astmatic*. Doza inițială este de 5—6 mg/kg, adică circa 0,4 g la un adult de 70 kg, introduse lent, în 20 minute. La bolnavii cu insuficiență cardiacă sau insuficiență hepatică se folosește o doză inițială mai mică — 4—5 mg/kg. Pentru întreținerea efectului se continuă perfuzînd intravenos 0,2—0,7 mg/kg și oră (0,4 mg/kg și oră la adultul nefumător, 0,7 mg la fumător, 0,2 mg la bolnavii cu insuficiență cardiacă sau insuficiență hepatică). La copii (mai mari de 1 an) doza inițială este de 6 mg/kg și oră; doza de întreținere este de 0,85 mg/kg și oră, pentru copii de 1—9 ani și 0,7 mg/kg și oră, pentru cei peste 9 ani. După realizarea ameliorării clinice dorite, se trece la administrarea orală. Injectarea intramusculară trebuie evitată, deoarece provoacă durere locală prelungită.

Aminofilina este relativ frecvent cauză de reacții adverse, dar acestea sînt obișnuit minore pentru dozele uzuale: anorexie, greață (datorite în parte acțiunii iritante locale, în parte unei acțiuni centrale), palpitații, cefalee, nervozitate, insomnii. La dozele excesive pot apărea tahicardie, aritmii, convulsii (uneori urmate de deficite neurologice permanente). Injectarea intravenoasă rapidă poate fi cauză de congestie a pielii, hipotensiune, aritmii severe, dureri precordiale, greață și vărsături, neliniște marcată, convulsii. Au fost semnalate cazuri de *moarte subită*, probabil de cauză cardiacă, care sînt atribuite precipitării teofilinei în sînge, cu realizarea de concentrații locale foarte mari.

Dozarea aminofilinei trebuie individualizată și făcută cu atenție, pentru a evita accidente grave; *injectarea intravenoasă impune multă grijă*. Toxicitatea este favorizată de anoxie și acidoză.

Aminofilina, în injecții intravenoase, este contraindicată la bolnavii cu epilepsie, la cei cu infarct acut de miocard și la cei cu alergie la teofilină. Ulcerul gastro-duodenal reprezintă o contraindicație relativă. Folosirea la cardiaci, hipertensivi, hipertiroidieni, hepatici, la bătrîni și la nou-născuți impune prudență. Nu se administrează concomitent cu alte preparate xantice (inclusiv cafeaua și ceaiul). Asocierea efedrinei sau altor simpatomimetice crește riscul reacțiilor toxice. Dozele de aminofilină trebuie micșorate sub tratamentul cu eritromicină, troleandomicină, clindamicină sau cimetidină și crescute la fumători. Aminofilina mărește eliminarea preparatelor de litu și antagonizează efectele propranololului.

Proxifilina (*proxiphylline*, *spantin*, *spasmolysin*) și diprofilina (*diprophylline*, *dyphylline*, *neutraphylline*) sînt derivați de teofilină bine solubili și ceva mai puțin iritanți decît aminofilina. Se administrează oral, intramuscular sau intravenos.

Proxifilina este folosită atît ca bronhodilatator în astm, cît și ca vasodilatator în cardiopatia ischemică și tulburările de irigație periferică. Pro-

duce mai rar decât aminofilina fenomene de excitație centrală și insomnie.

*Diprofilina* se folosește ca bronhodilatator. Poate fi cauză, rareori, de greață și vomă; la copii există riscul de convulsii toxice.

#### TABELUL LIX

#### MEDICAȚIA FOLOSITĂ ÎN TRATAMENTUL ASTMULUI BRONȘIC\*

##### Tratamentul medicamentos al astmului acut sever

1. Simpatomimetice s.c. (adrenalină, terbutalină).
2. Aminofilină i.v. <sup>a)</sup>.
3. Glucocorticoizi i.v. (hidrocortizon sau prednisolon sodiu succinat) <sup>b)</sup>, apoi glucocorticoizi oral (prednison) <sup>c)</sup>.

Se face hidratare (oral sau în aerosoli), fizioterapie (pentru ușurarea eliminării secrețiilor), se administrează antibiotice, se inhalează oxigen (după caz).

##### Tratamentul medicamentos de întreținere în astmul cronic

1. Beta<sub>2</sub>-simpatomimetice în aerosoli (orciprenalină, terbutalină, salbutamol, fenoterol etc.) <sup>d)</sup>.
2. Beta<sub>2</sub>-simpatomimetice oral.
3. Aminofilină oral.
4. Cromoglicat disodic în aerosoli.
5. Glucocorticoizi în aerosoli (beclometazonă).
6. Glucocorticoizi oral (prednison) <sup>e)</sup> sau intramuscular (metilprednisolon acetat, triamcinolonă acetonid) <sup>f)</sup>.

\* Medicamentele sînt redate în ordinea succesivă a introducerii, dacă simptomele nu pot fi controlate adecvat: <sup>a)</sup> lent, cu prudență; <sup>b)</sup> doze mari în cură scurtă; <sup>c)</sup> după realizarea efectului dorit se încearcă reducerea treptată a dozelor pînă la suprimarea medicamentului (cînd este posibil); <sup>d)</sup> se va evita abuzul; <sup>e)</sup> ocazional, în cure scurte de cîteva săptămîni.

### 19.4. CROMOGLICATUL DISODIC ȘI KETOTIFENUL (INHIBITOARE ALE DEGRANULĂRII MASTOCITELOR)

Medicamentele din această grupă inhibă degranularea mastocitelor, interferînd participarea histaminei și altor autacoide la generarea obstrucției bronhice.

**Cromoglicatul disodic** (*sodium cromoglycate*, *cromolyn sodium*, *intal*, *lomudal*) este un derivat biscromonic, înrudit cu kelina (o cromonă de origine vegetală, cu proprietăți antispastice).

Administrat înaintea antigenului, cromoglicatul împiedică specific declanșarea crizei de astm alergic. De asemenea împiedică *wheezing*-ul indus de efort. Funcția pulmonară este deseori ameliorată atît în astmul alergic cît și în cel intrinsec, iar frecvența și intensitatea crizelor scade. Este cîteodată eficientă la bolnavii care nu răspund suficient la aminofilină. Poate diminua necesarul de bronhodilatatoare simpatomimetice. Uneori permite reducerea dozei de glucocorticoizi. Efectul unei doze se instalează repede și durează cîteva ore; în condițiile administrării repetate eficacitatea deplină la unii bolnavi necesită 3—4 săptămîni de tratament. Medicamentul este ineficient pentru liniștirea crizei astmatice, odată ce aceasta s-a instalat. În afara astmului și bronșitei astmatiforme, au fost semnalate beneficii în rinite și keratoconjunctivite alergice.



Efectul cromoglicatului se datorește *stabilizării membranei mastocitelor*, îndeosebi la nivelul plămînilor, cu *împiedicarea degranulării* acestor celule, respectiv *blocarea eliberării de histamină* și alte autacoide. Acțiunea primară constă probabil în *inhibarea fosfodiesterazei* — consecutiv se *acumulează AMPc*, ceea ce determină *micșorarea permeabilității* membranelor mastocitelor la *ionii de calciu*; cuplarea antigenilor cu anticorpii

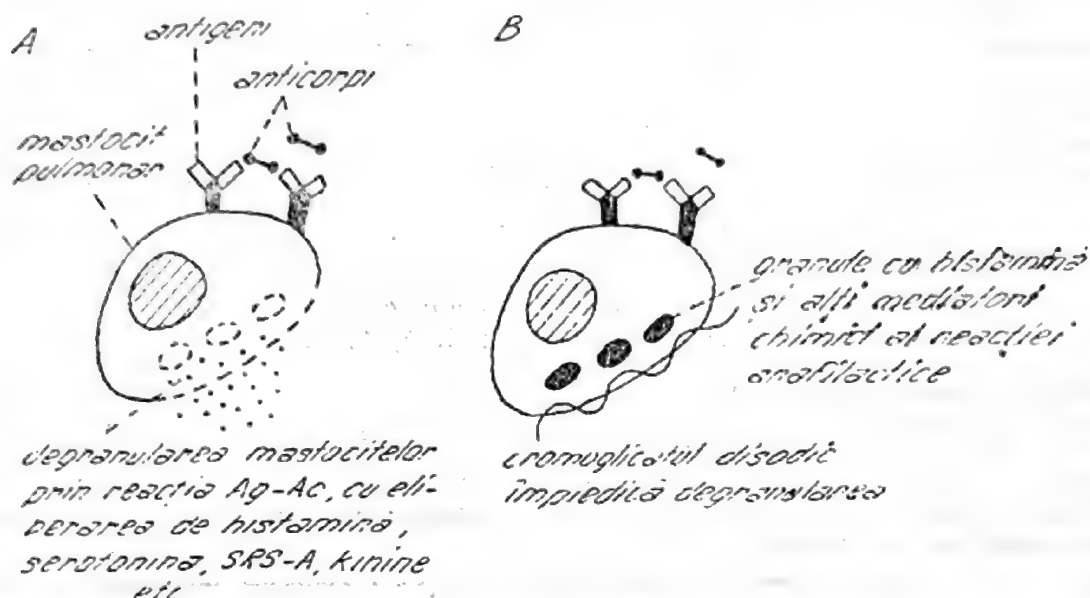


Fig. 70. — Comportarea mastocitelor pulmonare sensibilizate în lipsa (A) și în prezența (B) cromoglicatului disodic (schematic).

reaginici nu mai poate provoca influxul de calciu în mastocite, determinant pentru exocitoza mediatorilor chimici ai reacției alergice de tip anafilactic. Rezultatele terapeutice bune obținute, nu numai în astmul alergic, ci și în cel intrinsec, sugerează o implicare largă a procesului de degranulare a mastocitelor în patogenia acestor boli.

Cromoglicatul, administrat în inhalatie sub formă de aerosoli, se absoarbe din plămîni în proporție de 9—10% (restul este înghițit și eliminat prin scaun). Timpul de înjumătățire este de 40—50 minute în plămîni și 4 minute în plasmă. Se elimină sub formă neschimbată, prin urină și bilă.

Medicamentul este condiționat sub formă de pulbere micronizată, în capsule conținând 20 mg substanță activă. Un turboinhalator special perforază capsula și împrășteie pulberea, care se *inhalează*. Doza obișnuită este o capsulă de 4 ori/zi. Alte forme de administrare sînt soluția pentru instilații nazale și soluția pentru instilații conjunctivale.

Ca reacții adverse pot apărea fenomene de iritație faringiană și traheobronșică, uneori cu bronhospasm (care se combate prin inhalarea unui simpatomimetic). Bolnavii se plîng frecvent de gust amar prelungit. Au fost semnalate, rareori, urticarie, erupții cutanate, edem angioneurotic, eozinofilie pulmonară.

Ketotifenul (*ketotifene*, *zaditen*) are proprietăți asemănătoare cromoglicatului, inhibînd degranularea mastocitelor; de asemenea are acțiune antihistaminică blocînd receptorii H 1.

Administrat oral se absoarbe repede și complet. Este în majoritate metabolizat, cu un timp de înjumătățire în plasmă de 20 ore.

Este *activ pe cale orală*, dozele utile fiind de 1 mg dimineața și seara. Este indicat pentru profilaxia de durată a crizelor, în astmul bronșic alergic.

Reacțiile adverse sînt frecvente la începutul tratamentului, cînd pot apărea sedare și somnolență, uscăciunea gurii, greață, anorexie, epigastral-gii, constipație, rareori amețeli. Asocierea cu sedative și hipnotice nu este recomandată (potențarea deprimării centrale). Administrarea simultană de ketotifen și antidiabetice orale poate fi cauză de trombocitopenie.

### 19.5. GLUCOCORTICOIZII ÎN ASTMUL BRONȘIC

Glucocorticoizii sau cortizonii sînt o grupă de medicamente foarte eficiente în astmul bronșic, dar care trebuie să reprezinte un *mijloc terapeutic de rezervă*, considerînd riscul mare al reacțiilor adverse.

Glucocorticoizii provoacă, de regulă, o ameliorare spectaculoasă clinică și a funcției pulmonare. Efectul este evident îndeosebi la bolnavii care nu răspund la bronhodilatatoare și în cazurile grave de astm bronșic. Sensibilitatea la simpatomimetice revine în scurt timp.

Beneficiul terapeutic se datorește, probabil, în primul rînd *acțiunii antiinflamatorii*. Medicația cortizonică inhibă acumularea macrofagelor și a polimorfonuclearelor și deprimă activitatea fibroblaștilor, celule importante în fazele precoce, respectiv tardive ale inflamației. De asemenea micșorează formarea acidului arahidonic din fosfolipide, reducînd consecutiv sinteza prostaglandinelor, substanțe tisulare esențiale în patogenia biochimică a inflamației. O altă acțiune importantă în astm constă în favorizarea procesului de activare a adenilciclazei, sinergic cu aminele simpatomimetice.

**Preparatele injectabile intravenos** sînt indicate în *crizele de astm grave* și în *starea de rău astmatic*. Probele respiratorii spirometrice și mecanice încep să se amelioreze după 2 ore de la injectare, efectul terapeutic devine evident după 6—12 ore, reactivitatea la bronhodilatatoarele simpatomimetice se reface în 6—8 ore.

Tratamentul cortizonic trebuie să fie cît mai precoce, cu doze mari și de scurtă durată. În aceste condiții beneficiul este maxim, iar reacțiile adverse sînt minime.

Se folosesc *preparate hidrosolubile*, care permit prepararea de soluții injectabile intravenos: **hidrocortizon sodiu succinat** (*hydrocortisone 21-sodium succinate, hydrocortisone hemisuccinate, hydrocortizon hemisuccinat, solucortef*), **prednisolon sodiu succinat** (*prednisolone sodium succinate, hostacortin H solubile, solu-dacortil*) și **metil prednisolon sodiu succinat** (*methyl prednisolone sodium succinate, solu-medrol*). Dozele echivalente sînt: hidrocortizon 20 mg, prednisolon și metilprednisolon 5 mg. Hidrocortizonul sodiu succinat se injectează intravenos lent, 100—500 mg în decurs de 10—20 minute, repetînd la intervale de 2—8 ore (dozele mai mari sînt necesare în cazurile foarte grave și la bolnavii care erau sub medicație cortizonică). Pentru prednisolon sau metilprednisolon sodiu succinat, se recomandă 50—250 mg la fiecare 2—8 ore. Odată cu ameliorarea



stării bolnavului doza zilnică se reduce la jumătate, apoi se trece la administrarea orală.

Injectarea intravenoasă pe o perioadă scurtă (48—72 ore) nu provoacă practic efecte nedorite. Rareori, se pot dezvolta ulceratii peptice, motiv pentru care se recomandă administrarea de antiacide gastrice, profilactic.

**Preparatele injectabile intramuscular**, cu acțiune lentă și prelungită, sînt avantajoase pentru cure de cîteva săptămîni, atunci cînd boala se agravează sau la bolnavii care necesită tratament cortizonic oral și nu cooperează.

Pot fi folosite metilprednisolonul acetat (*methyprednisolon acetat, depo-medrol, Urbason-Kristallsuspension*), injecții intramusculare, cîte 40—80 mg la intervale de 1—4 săptămîni, sau triamcinolonă acetamid (*triamcinolone acetamid, kenalog-40 injection, volon A*) 40—80 mg o dată la 3—4 săptămîni, sau atunci cînd simptomele reapar. Aceste preparate se prezintă în suspensie apoasă, care formează un depozit la locul injectării intramusculare, substanța activă trecînd treptat în sînge.

Glucocorticoizii retard provoacă reacțiile adverse obișnuite ale medicației cortizonice. Deoarece realizează concentrații sanguine timp îndelungat, pericolul deprimării funcției hipofizo-corticosuprarenale este mare. De aceea curele de acest fel trebuie să aibă un caracter ocazional (fac excepție bolnavii corticodependenți).

Folosirea glucocorticoizilor în administrare orală este oportună în astmul cronic refractar la bronhodilatatoare. Se folosesc prednisonul (*prednison, deltacortison, cortancyl, decortin, hostacortin, meticorten, ultracorten*), prednisolonul (*prednisolone, deltahydrocortison, decortin-H, deltacortril, hydrocortancyl, hostacortin-H, scherisolon, supercortisol, ultracortin-H*), metilprednisolonul (*methyprednisolon, medrate, medrol, urbason*) și triamcinolona (*triamcinolone, fluoxyprednisolone, ad cortyl, delphycort, kenacort, ledercort, volon*). Aceste preparate au potență mare — dozele echivalente, comparativ cu 20 mg hidroclizol, sînt de 5 mg prednison și prednisolon și 4 mg metilprednisolon și triamcinolonă. Efectul antiinflamator este puternic, iar tendința de retenție hidrosalină este relativ redusă. Diminuarea dispneei, calmarea tusei și micșorarea expectorației, ca și revenirea reactivității la bronhodilatatoare, se manifestă de obicei după 2—3 zile de la începerea tratamentului. Efectul unei doze este de durată intermediară (între hidroclizol și dexametazonă), corespunzător unui timp de înjumătățire biologic de 12—16 ore. Aceste caracteristici sînt convenabile pentru un tratament care poate dura cîteva săptămîni, dar și timp foarte îndelungat.

Tratamentul pe cale orală se începe, de exemplu, cu prednison 20—60 mg/zi (fracționat), reducînd în continuare cu cîte 5 mg la intervale de 5 zile, pînă la doza de 15 mg, apoi cu 2,5 mg la 10 zile, pînă la 10 mg; întreruperea medicației se încearcă prin reducerea cu 1—2 mg la fiecare 10 zile. Dacă întreruperea nu este posibilă se administrează doza de întreținere de 5—10 mg/zi într-o singură priză, dimineața la sculare. Schema alternativă — o zi doză dublă, o zi pauză — este mai avantajoasă, dar de multe ori nu poate controla boala.

Cele mai frecvente fenomene nedorite, semnalate la astmaticii tratați cronic cu cortizoni, sînt: acnee, fragilitate capilară, flatulență, edeme și creștere în greutate, hipertensiune, retenție de sodiu și pierdere de pota-



siu; mai rar, pot apare diabet steroidic, ulceratii și sîngerări gastroduodenale, osteoporoză, miopatie, cataractă subcapsulară. La copii creșterea poate fi oprită. Presiunea arterială, glicemia și potasemia trebuie controlate periodic. La bolnavii cu tendință la iritație gastrică se recomandă administrarea profilactică de antiacide.

Problema principală a tratamentului cortizonic de durată o reprezintă *deprimarea funcției corticosuprarenalelor* proprii, cu fenomene de *hipocorticism endogen*. Aceasta face ca mulți bolnavi, cărora li se recomandă glucocorticoizi cu intenția unei cure limitate, să devină *dependenți de medicație*, chiar dacă boala tratată nu obligă la tratament cortizonic. De aceea, indicarea acestei medicații în astmul cronic presupune mult discernămint, iar tratamentul trebuie efectuat sub conducerea medicului.

Există preparate cortizonice care se administrează prin inhalare, sub formă de aerosoli. Din această categorie fac parte beclometazona dipropionat (*beclometasone dipropionate*, *beconase*, *becotide*, *vanceril*) și betametazona valerat (*betamethasone valerate*, *betneval*, *betnovate*, *valison*). Pentru dozele terapeutice, acțiunea acestor preparate se limitează la bronhii.

Beclometazona, inhalată sub formă de particule fine, pătrunde în tractul respirator în proporție de 10—25%, restul este înghițit și se absoarbe din intestin. Medicamentul este complet inactivat prin metabolizare. După absorbția intestinală, mare parte este degradat la prima trecere prin ficat. Aceasta explică biodisponibilitatea sistemică redusă, respectiv lipsa efectelor generale.

Beclometazona se folosește pentru *profilaxia crizelor de astm* și pentru *evitarea exacerbărilor în astmul cronic*. Crește sensibilitatea la bronhodilatatoare. Permite, de multe ori, evitarea folosirii cortizonilor, reducerea dozei acestora sau chiar suprimarea medicației cortizonice sistemice.

Dozele recomandate sînt de 200—800 mcg/zi (un puf cuprinde 50 sau 100 mcg), adică 2—4 inhalatii de 2—4 ori/zi. Reducerea glucocorticoidului sistemic poate fi încercată după 10—14 zile de tratament local.

Beclometazona în doze mai mici de 1 600 mcg/zi are marele avantaj că *nu provoacă efecte cortizonice generale și nu deprimă funcția corticosuprarenală*. Trebuie însă avut în vedere că inhalatia nu substituie efectul cortizonic sistemic, de aceea, dacă bolnavul are suprarenala deja deprimată, reducerea dozei de prednison trebuie făcută treptat, cu multă prudență. Dacă astmul se agravează sau apar situații de stres, doza de prednison trebuie crescută.

Beclometazona provoacă frecvent *candidoză orofaringiană*. Această complicație, de obicei minoră, poate fi evitată prin spălarea gurii după inhalare sau prin administrarea medicamentului imediat înainte de mese. La nevoie se fac spălături bucale cu nistatină. Preparatele cortizonice inhalatorii trebuie evitate la bolnavii cu tuberculoză pulmonară.

#### CITEVA PREPARATE MEDICAMENTOASE ROMÂNEȘTI

**Bronhodilatin** — soluție pentru aerosoli conținînd izoprenalină 0,5% (flacon cu 6 ml); comprimate perlinguale conținînd izoprenalină 10 mg (flacon cu 20 bucăți).



**Hidrocortizon hemisuccinat** — fiole a 5 ml conținând hidrocortizon hemisuccinat 25 mg, 100 mg sau 200 mg, dizolvat într-un ml de gliceril-formol (cutii cu o fiolă hidrocortizon și o fiolă solvent conținând soluție apoasă de bicarbonat de sodiu).

**Miofilin** — comprimate conținând aminofilină 100 mg (plic cu 10 bucăți); fiole a 2 ml sau 10 ml soluție apoasă injectabilă conținând aminofilină 48 mg, respectiv 240 mg (cutie cu 5 bucăți).

**Prednison** — comprimate conținând prednison 5 mg sau 1 mg (flacon cu 30 bucăți).

**Supercortisol** — comprimate conținând prednisolon 5 mg (flacon cu 25 bucăți).

#### BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- \* \* \* — Anticholinergic drugs for reversible airway narrowing, *Drug. Ther. Bull.*, 1976, 14, 85; BRANDON M. L. — Newer medications to aid treatment of asthma, *Ann. Allergy*, 1977, 39, 117; BRITAIN R. T., DEAN C. M., JACK D. — Sympathomimetic bronhodilator drugs, *Pharmacol. Therap.*, 1976, 2, p. 423; BROGDEN R. N., SPEIGHT T. M., AVERY G. S. — Sodium cromoglycate: a review of its mode of action, pharmacology, therapeutic efficacy and use, *Drugs*, 1974, 7, 5, 164; FELDMAN N. T., MacFADDEN R. E. — Asthma therapy, old and new, *Med. Clin. N. Amer.*, 1977, 61, 6, 1239; KOELLE G. B. — Cholinergic and non cholinergic pharmacology of bronchioles, *Postgr. Med. J.*, 1975, 51, supl. 7, p. 63; LAURENT M. — Mal asthmatique, *Ars Medici*, 1980, 35, 4, p. 285; MANICATIDE M. A., NICOLAESCU V. V., VOICULESCU M., RACOVEANU C., STROESCU V. — Long term corticosteroid aerosol therapy in childhood asthma, *Rev. Roum. Med. Int.*, 1978, 16, 4, 417; MITENKO P. A., OGILVIE R. J. — Pharmacokinetics of intravenous theophylline, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1973, 14, p. 509; NOLTE D., LICHTERFELD A. — Interaktion von Vagus und sympatikus bei Bronchialerkrankungen, Ed. Urban Schwartzenberg, München, 1980; O'LOUGHLIN J. M. — Drug therapy of bronchial asthma, *Med. Clin. N. Amer.*, 1979, 63, 2, 391; PAUN R., POPESCU I. GR., JELEA AL. — Astmul bronșic, Ed. medicală, București, 1974; PENNOYER D., SHEFFER A. L. — Asthma in adultes, in *Current Therapy*, 1982, red. CONN H. F., pag. 584—588, Ed. Saunders, Philadelphia, 1982; PIAFSKY K. M., OGILVIE R. I. — Dosage of theophylline in bronchial asthma, *N. Engl. J. Med.*, 1975, 292, p. 1219; POPESCU C., PIRVULESCU P. — Tratatamentul astmului bronșic cu cromoglicat disodic (Intal), *Med. Int.*, 1971, 6, 721; POPESCU I. GR., COMANESCU C., MURARIU D., STANCU C. — Treatment of bronchial asthma, with disodium cromoglycate, *Med. Int.*, 1981, 19, 2, 185; REBUCH A. S. — Antiasthmatic drugs, *Drugs*, 1974, 7, 5, p. 344—408; SEROPIAN E., FILIP V., IAMANDESCU B., POPOVICI R. — Cercetări chimice și spirometrice cu ketotifen, un nou medicament profilactic în astmul bronșic, *Viața med.*, 1980, 10, p. 443; SHENFIELD G. M., HODSON M. E., CLARKE S. W., PATERSON J. W. — Interactions of corticosteroids and catecholamines in the treatment of asthma, *Thorax*, 1975, 30, p. 430; STROESCU V., NICOLAESCU V. V. — Studiu comparativ dublu-orb al clenbuterolului și orciprenalinel, pe cale orală la astmatici, *Med. int.*, 1982, 34, 1, p. 89; SVEDMYR N., SIMONSSON BO. G. — Drugs in the treatment of asthma, *Pharmacol. Ther.*, 1978, 3, p. 397; TAYLOR W. A., DAPHNE H., SHELDON T., ROITT I. M. — The antianaphylactic actions of disodium cromoglycate, theophylline, isoprenaline and prostaglandins, *Int. Arch. Allergy*, 1974, 46, p. 104; TRINER L., VULLIEMOZ Y., VEROSKY M. — Cyclyc 3', 5'-adenosine monophosphate and bronchial tone, *Europ. J. Pharm.*, 1977, 41, 37; VANARSDER P. P., PAUL G. H. — Drug therapy in the management of asthma, *Ann. Int. Med.*, 1977, 87, p. 68; WEBB-JOHNSON D. H., ANDREWS J. L. — Bronchodilator therapy, *New Engl. J. Med.*, 1977, 297, p. 476 și 658; WEINBERGER M. — Theophylline for treatment of asthma, *J. Pediatr.*, 1978, 97, p. 1; WEINBERGER M., HENDELES L. — Bases pharmacologiques du traitement broncho-dilatateur, *Ars Medici*, 1978, 33, 10, p. 909; WETTENGEL R. — Traitement de l'asthme bronchique, *Ars Medici*, 1978, 33, 3, p. 265; WILSON A. F., McPHILLIPS J. — Pharmacological control of asthma, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1978, 18, p. 541.

## 20. ANTIULCEROASELE (ANTIACIDE, INHIBITOARE ALE SECREȚIEI GASTRICE, PROTECTOARE ALE MUCOASEI)

Etiopatogenia bolii ulceroase este incomplet cunoscută. Există, în orice caz, un dezechilibru între factorii agresivi — suc gastric hiperacid, reflux biliar — și factorii protectori ai mucoasei gastrice — barieră de mucus, capacitate de reînnoire a celulelor epiteliale și de cicatrizare a defectelor mucoasei.

Tratamentul bolii ulceroase dispune actualmente de următoarele grupe de medicamente:

- *antiacide*, care reacționează chimic cu acidul clorhidric, crescând pH-ul sucului gastric;
- *inhibitoare ale activității secretorii acide* a celulelor parietale de pe mucoasa fundică a stomacului, prin interferarea componentelor colinergică, histaminică, gastrinică și metabolică ale acesteia;
- *protectoare ale mucoasei*.

În faza activă a bolii obiectivele tratamentului medicamentos constau în înlăturarea durerii și grăbirea vindecării ulcerului. Tratamentul de durată urmărește prevenirea recurențelor și a complicațiilor, respectiv influențarea favorabilă a evoluției naturale a bolii.

Pentru a aprecia eficacitatea medicației asupra *durerii ulceroase* este necesară precizarea caracterului ulceros al acesteia (durere epigastrică periodică, cu ritm legat de alimentație, durere nocturnă) și cuantificarea intensității durerii. În privința *vindecării leziunii*, trebuie avut în vedere că aceasta nu este consecința tratamentului, ci reprezintă un proces spontan, pe care intervenția terapeutică îl poate grăbi. Evaluarea eficacității tratamentului episoadelor active impune efectuarea de studii controlate, ținând seama de importanța componentei placebo și de evoluția spontană, uneori capricioasă, a ulcerului. Evaluarea eficacității tratamentului de durată, care urmărește influențarea frecvenței *complicațiilor* (singerări, perforație) și reducerea frecvenței *recurențelor episoadelor active*, trebuie să se întindă pe o perioadă de cel puțin 5 ani și să aibă, de asemenea, un caracter controlat.



## 20.1. ANTIACIDELE

Sucul gastric, cu un volum fiziologic de 2—3 l în 24 ore, conține acid clorhidric circa 150 mEq/l și are pH 1—2; de asemenea conține pepsină, o enzimă proteolitică cu un pH optimal pentru funcție de 2—4.

Antiacidele sînt substanțe care conțin cationi bazici, capabili să *neutralizeze acidul clorhidric*. Ele reduc aciditatea conținutului gastric și cantitatea de acid care ajunge în duoden. Secundar creșterii pH-ului la valori mai mari de 5 se produce o diminuare a activității proteolitice a pepsinei, enzima devenind inactivă la pH 7—8.

Eficacitatea antiacidelor depinde de *capacitatea și de viteza acțiunii neutralizante*. Se apreciază că neutralizarea acidității gastrice poate fi obținută, în funcție de valoarea secreției, prin administrarea a 10—50 mEq antiacid (disponibil) la fiecare oră. Reacția rapidă cu acidul clorhidric determină un efect intens, dar trecător, efectul fiind comparativ durabil în cazul reacției lente. Un factor important este *timpul de golire a stomacului*, care limitează efectul la 5—60 minute, în condițiile administrării pe nemîncate. Prezența alimentelor întîrzie golirea, menținînd efectul antiacid 1—2 ore.

Folosirea corectă a antiacidelor permite *accelerarea semnificativă a vindecării ulcerului duodenal*, datorită scăderii marcate a încărcăturii acide care ajunge în duoden. Un studiu controlat a dovedit un procent de vindecări (observat endoscopic) de circa 75% după 4 săptămîni de tratament, față de 45% pentru bolnavii care au primit un placebo. În ulcerul gastric rezultatele sînt neconcludente. În privința liniștirii durerii, studii controlate nu au putut dovedi o eficacitate mai mare pentru antiacide decît pentru placebo. Este probabil ca aceste rezultate negative se datoresc amplorii efectului placebo, care nu permite decelarea efectului farmacologic real.

În condițiile tratamentului cu antiacide, cantitatea de acid care trebuie neutralizat este crescută, datorită abolirii procesului de inhibare a secreției acide prin însăși aciditatea acesteia. Mărirea pH-ului la nivelul antrului declanșează reflex *eliberarea de gastrină*, hormon care stimulează secreția de acid clorhidric și motilitatea gastrică. Creșterea volumului și acidității sucului gastric sub influența antiacidelor este evidentă îndeosebi la bolnavii cu ulcer duodenal. Pentru unele antiacide se produce și un *rebound al acidității*, hipersecreția continuînd și cînd pH-ul gastric revine la valorile joase fiziologice. Acest efect se datorește fie acțiunii de stimulare a secreției de gastrină de către unele săruri rezultate din interacțiunea antiacidelor cu acidul gastric (mai ales clorura de calciu), fie alcalinizării conținutului jejunului proximal.

Antiacidele au fost clasificate în nesistemice și sistemice. *Antiacidele nesistemice* intră în reacție cu acidul clorhidric în stomac, cationul bazic rezultat formînd în intestin săruri insolubile, care nu se absorb. Consecutiv *echilibrul acido-bazic sistemic nu este modificat*. *Antiacidele sistemice* determină absorbția intestinală de bicarbonat de sodiu, putînd fi cauză de *alcaloză metabolică* atunci cînd sînt administrate în doze mari. Toate antiacidele, dar îndeosebi cele sistemice, *alcalinizează urina*. Compușii de aluminiu sînt antiacide nesistemice, compușii de calciu și magneziu sînt

antiacide predominant nesistemice, iar bicarbonatul de sodiu este un antiacid sistemic.

Alcaloza metabolică provocată de antiacide este de obicei nerelevantă clinic. Ea poate avea însă consecințe patologice chiar în cazul antiacidelor parțial sistemice, atunci când funcția renală este insuficientă. Alcaloza cronică, în condițiile ingestiei de cantități mari de calciu (carbonat de calciu, produse lactate) și fosfați, poate provoca un sindrom caracteristic „sindromul calciu-alkalii”, caracterizat prin hipercalcemie, alcaloză și creșterea creatininei serice. Alcalinizarea urinei poate favoriza dezvoltarea litiazei.

Antiacidele se administrează obișnuit asociate între ele, sub formă de comprimate (orale sau pentru supt), pulberi sau ca suspensii. Disponibilitatea pentru acțiune este mai mare pentru formele lichide. Majoritatea preparatelor conțin *hidroxid de aluminiu* (antiacid nesistemic), *oxid* sau *hidroxid de magneziu* și *carbonat de calciu* (antiacide predominant nesistemice). Ajustarea dozelor se face astfel încât motilitatea intestinală să nu fie tulburată, cunoscând efectul *laxativ* al compușilor de magneziu și efectul *constipant* al compușilor de aluminiu, în mai mică măsură a carbonatului de calciu. În plus, diferitele preparate antiacide pot conține substanțe cu alte efecte avantajoase în diferite situații clinice: *săruri de bismut*, care exercită o acțiune protectoare față de mucoasă; *beladonă* sau alte *anticolinergice*, care inhibă activitatea secretorie acidă a celulelor parietale și întârzie golirea stomacului prelungind efectul antiacid; *acid alginic*, care realizează o spumă ce menține antiacidele în partea superioară a conținutului gastric și le poartă către esofag, fiind avantajos în esofagita de reflux; *dimeticona* (*simeticonă*), un derivat siliconic, care scade tensiunea superficială și are proprietăți antispumante, cu consecințe antiflatulente.

Administrarea antiacidelor se face ținând seama de influența alimentelor asupra secreției și motilității gastrice. O schemă rațională de tratament recomandă o primă doză la o oră după ingestia alimentelor, când efectul de tamponare al acestora diminuează și secreția de acid crește, și o a doua doză după alte 2 ore, urmînd ca după o oră să se reia un nou ciclu masă-antiacide. O ultimă doză se administrează seara la culcare.

În folosirea antiacidelor trebuie avute în vedere *interacțiunile* cu alte medicamente, unele comune pentru toate antiacidele, altele particulare fiecărui compus. Alcalinizarea sucului gastric favorizează dizolvarea acidului acetilsalicilic și a altor medicamente slab acide administrate în comprimate, crescîndu-le disponibilitatea pentru absorbție. Invers, dizolvarea tetraciclinelor este îngreunată. Preparatele de fier formează în mediu acid polimeri de oxizi de fier, greu absorbabili. Prin alcalinizarea urinei este întârziată eliminarea medicamentelor alcaline, de felul amfetaminei și chinidinei.

### 20.1.1. COMPUȘII DE ALUMINIU

**Hidroxidul de aluminiu** este un *antiacid nesistemic* cu *acțiune slabă și lentă* — un gram gel uscat de hidroxid de aluminiu (echivalent cu circa 500 mg oxid de aluminiu) poate neutraliza 7,5 mEq de acid în 60 mi-



nute. Puterea neutralizantă variază cu preparatul și scade pe măsura învechirii sale sau la căldură (datorită deshidratării). Formele lichide (suspensii) permit o reacție mai rapidă cu acidul. Proteinele alimentare micșorează puterea de neutralizare.

O altă proprietate importantă constă în capacitatea hidroxidului de magneziu de a *lega acizii biliari*. Aceasta poate contribui la beneficiul terapeutic în ulcerul gastric, gastrită și esofagită, cunoscută fiind agresivitatea acizilor biliari, conținuți în bila refluată, asupra mucoasei gastrice.

Aluminiul trivalent inhibă motilitatea gastrointestinală, întârziind golirea stomacului și provocând *constipație*. Ioni de aluminiu reacționează cu proteinele și au acțiune astringentă, care poate contribui la efectul constipant. La nivelul stomacului acțiunea astringentă poate fi cauză de *iritație*, manifestată rareori prin greață și vomă.

În intestin se formează fosfat de aluminiu insolubil, care se elimină. Tratamentul îndelungat poate fi cauză de *carență fosfatică*, cu osteoporoză, hipercalcemie și nefrolitiază secundară. Sărurile insolubile de acizi grași cu aluminiul pot forma *concrețiuni*, care se elimină prin scaun și, rareori, pot produce obstrucție intestinală.

Ioni de aluminiu se absorb în cantități mici din intestinul subțire, realizând concentrații plasmatice detectabile. La bolnavii cu insuficiență renală depozitele tisulare de aluminiu cresc.

În folosirea hidroxidului de aluminiu trebuie avute în vedere interacțiunile cu multe medicamente. Biodisponibilitatea izoniazidei, sulfadiazinei, tetraciclinelor, indometacinei, clorpromazinei, propranololului, anticolinergicilor este scăzută. Biodisponibilitatea diazepamului este crescută (mecanismul nu este cunoscut).

Hidroxidul de aluminiu se folosește sub formă de *gel în suspensie apoasă* și *gel uscat*. Preparatele utilizate medical cuprind oxid de aluminiu hidratat și cantități variate de carbonat bazic de aluminiu. Conținutul în  $\text{Al}_2\text{O}_3$  este de circa 4% în suspensii și cel puțin de 47% în gelul uscat. Dozele recomandate pentru o dată sînt de 5—30 ml gel în suspensie și 0,5—1 g gel uscat.

Carbonatul bazic de aluminiu, glicinatul de aluminiu și fosfatul de aluminiu au proprietăți asemănătoare hidroxidului de aluminiu. Ultimul, puțin eficient ca antiacid, poate crește fosfemia dacă este administrat timp îndelungat la bolnavi cu insuficiență renală.

## 20.1.2. COMPUȘII DE MAGNEZIU

**Hidroxidul de magneziu** este un *antiacid cu acțiune intensă, rapidă și de durată relativ scurtă*. Capacitatea de neutralizare este de 34 mEq acid pentru 1 g hidroxid de magneziu. Administrat în exces crește pH-ul gastric la 8—9.

În intestin se formează fosfat și bicarbonat de magneziu, săruri insolubile, care se elimină prin scaun. La persoanele normale *nu se produce alcaloză*, dar urina poate deveni alcalină.

Ioni de magneziu din intestin acționează osmotice, atrăgînd apa, mărind conținutul intestinal și crescînd reflex peristaltismul, cu consecințe

*purgative*. Este posibil să intervină o stimulare directă a secreției și motilității intestinale.

O mică parte din magneziu (5—25%) se absoarbe, fără să provoace efecte sistemice, deoarece se elimină renal. În prezența *insuficienței renale* magneziul se poate acumula în *cantități toxice*.

Hidroxidul și ceilalți compuși de magneziu scad biodisponibilitatea digoxinei și tetraciclinei.

Preparatele folosite ca antiacide sînt *suspensia apoasă* de hidroxid de magneziu sau *laptele de magnezie*, care se administrează în doză de 5—15 ml odată și *pulberea*, cîte 500—750 mg odată.

Oxidul de magneziu sau *magnezia usta* formează în apă hidroxid de magneziu, acționînd ca atare; 1 g reacționează cu 8—20 mEq acid în decurs de 30 minute. Se recomandă în doze de 250 mg—1 g, ca antiacid și 2—5 g, ca laxativ.

Carbonatul de magneziu are efect antiacid mai slab, mai lent și mai durabil. Eliberează în stomac bioxid de carbon, care poate da senzație de greutate epigastrică. Ca și ceilalți compuși de magneziu, poate fi cauză de intoxicație cu magneziu în insuficiența renală. Dozele utile sînt de 250 mg—1 g, ca antiacid și 2—5 g, ca laxativ.

Trisilicatul de magneziu este puțin activ ca antiacid — nu poate ridica pH-ul la valori mai mari de 3; efectul este lent și durabil. Dozele mari au proprietăți laxative. Rareori formează concrețiuni intestinale. Magneziul absorbit determină uneori fenomene toxice la bolnavii cu insuficiență renală. Au fost semnalate cazuri de calculoză renală silică în condițiile tratamentului îndelungat. Dozele recomandate sînt de 0,5—2 g odată.

### 20.1.3. CARBONATUL DE CALCIU

Carbonatul de calciu sau *creta preparată*, o sare foarte puțin solubilă, are *acțiune antiacidă intensă, rapidă și relativ durabilă*: 1 g neutralizează 13 mEq de acid în 30 minute.

Reacția cu acidul clorhidric duce la formarea de clorură de calciu, solubilă, și eliberează bioxid de carbon. Ionii de calciu stimulează secreția de gastrină, respectiv provoacă un *rebound al secreției acide*: acest efect nedorit poate fi contracarat prin administrarea frecventă a antiacidului. Ionii de calciu stimulează de asemenea secreția pancreatică enzimatică și provoacă contracția veziculei biliare.

În intestin calciul precipită în cea mai mare parte, prin formarea de carbonat, fosfat și săpunuri. Aceasta poate avea consecințe constipante; uneori se formează concrețiuni fecale. O mică parte — 10% (mai mult la cei cu hiperclorhidrie, mai puțin la cei cu hipoclorhidrie) — se absoarbe, crescînd calcemia. În caz de tratament prelungit, dozele mai mari de 8 g pe zi, provoacă hipercalcemie cronică, care poate fi periculoasă la bolnavii cu insuficiență renală. Hipercalcemia favorizează formarea calculilor renali. Uneori, urina devine alcalină, rareori se dezvoltă o alcaloză sistemică. Folosirea abuzivă a antiacidului, în condițiile unei diete lactate îndelungate, poate fi cauză de hipercalcemie cu alcaloză și calcinoză.

Carbonatul de calciu se administrează în doză de 1—2 g/zi. Se asociază, de regulă, cu alte antiacide pentru a evita dozele prea mari.



#### 20.1.4. BICARBONATUL DE SODIU

**Bicarbonatul de sodiu** este o sare alcalină solubilă. Are acțiune *anti-acidă foarte rapidă și intensă*. Doza de 1 g neutralizează 12 mEq de acid clorhidric. Administrat postprandial crește pH-ul gastric la 7—8, realizând, la mulți bolnavi, un beneficiu terapeutic imediat. Efectul este *de scurtă durată*, deoarece antiacidul este repede epuizat. Se produce un rebound moderat al secreției. Bioxidul de carbon, care se eliberează brusc în reacția cu acidul clorhidric, provoacă distensie, uneori neplăcere epigastrică, dar eructația care urmează poate da o senzație de ușurare.

Bicarbonatul de sodiu este un *antiacid sistemic* tipic, aducând în organism un exces de bază. Corespunzător produce *alcalinizarea urinei*, iar *riscul alcalozei* este semnificativ când medicamentul se administrează frecvent timp îndelungat; uneori se dezvoltă sindromul „*lapte-alcalii*”. De aceea bicarbonatul de sodiu nu este potrivit pentru folosirea cronică. În plus, prin *conținutul mare de sodiu* este contraindicat la bolnavii cu insuficiență cardiacă, hipertensiune arterială sau insuficiență renală.

Dozele obișnuite pentru efectul antiacid gastric sînt de 0,5—4 g o dată. Este recomandabil să nu se depășească 16 g/zi (pentru vîrstele înaintate 8 g/zi).

#### 20.2. INHIBITOARELE SECREȚIEI GASTRICE DE ACID CLORHIDRIC

Celulele parietale, aparținînd glandelor mucoasei fundice a stomacului, secretă activ ioni de hidrogen și ioni de clor. Disponibilitatea de ioni de hidrogen este asigurată de carboanhidrază.

Secreția acidă este controlată stimulator de *nervul vag*, prin intermediul mediatorului chimic, *acetilcolina*. Aceasta, acționează direct asupra receptorilor muscarinici; de asemenea determină eliberarea de histamină. *Gastrina*, hormon peptidic secretat de mucoasa antrală, stimulează secreția gastrică, probabil indirect, prin eliberarea de histamină. *Histamina* este considerată ca stimulator chimic final al celulelor parietale; ea acționează receptorii specifici  $H_2$ , situați la acest nivel.

Secreția gastrică poate fi inhibată medicamentos prin:

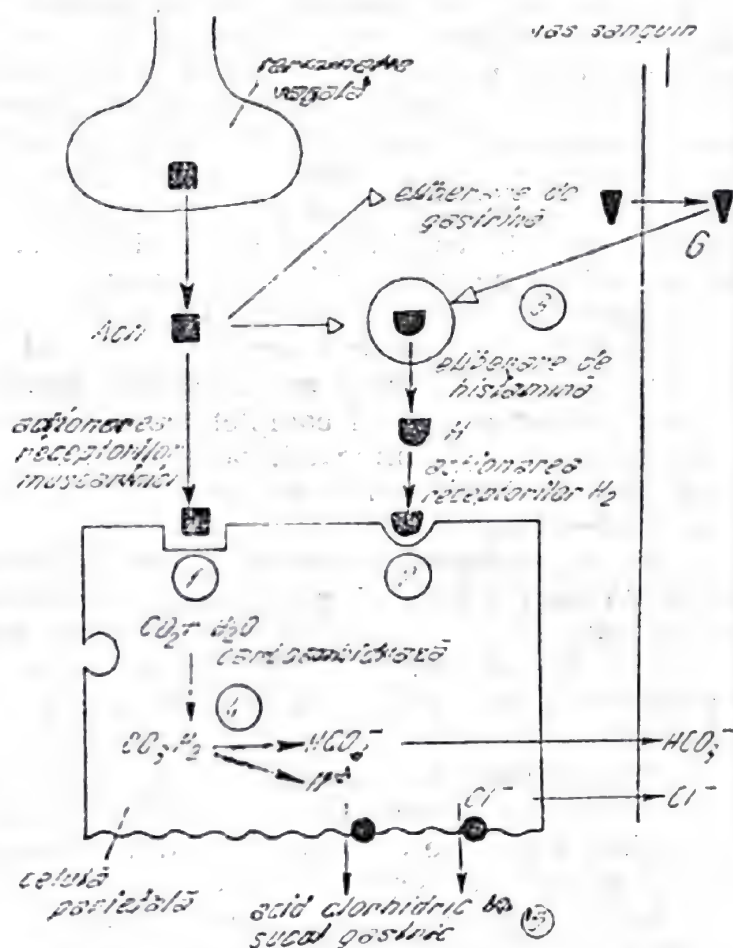
- substanțele *parasimpatolitice* sau *anticolinergice*, de felul atropinei, care blochează specific receptorii muscarinici, diminuînd controlul vagal al secreției;
- *blocantele receptorilor histaminici  $H_2$* , de felul cimetidinei, care împiedică acțiunea excitosecretorie a histaminei;
- *proglumidul*, *substanță antigastrinică*;
- *acetazolamida*, *inhibitor al carboanhidrazei*, enzimă indispensabilă pentru formarea acidului clorhidric.

##### 20.2.1. ATROPINA ȘI ALTE PARASIMPATOLITICE FOLOSITE CA ANTISECRETORII GASTRICE

Folosirea parasimpatoliticelor sau anticolinergicilor în tratamentul bolii ulceroase urmărește *diminuarea influențelor vagale excitosecretorii*.

Parasimpatoliticele, în doze obișnuite, *inhibă secreția bazală de acid clorhidric* cu 40—50%; reducerea se face îndeosebi, pe seama volumului, concentrația acidului fiind mai puțin influențată. *Secreția maximală* provocată de pentagastrină (o pentapeptidă de sinteză cu acțiune gastrică) și de histamină este inhibată cu 30—40%. Secreția stimulată prin ali-

Fig. 71. — Secreția de acid clorhidric și controlul stimulator al acesteia, exercitat de parasimpatic prin acetilcolină (Ach), de gastrină (G) și de histamină (H); prostaglandina  $E_2$  ( $PGE_2$ ) exercită un control inhibitor. Medicatia anti-secretorie poate acționa anticolinergic, blocând receptorii colinergici muscarinici (1), antihistaminic, blocând receptorii  $H_2$  (2), antigastrinic (3) și prin inhibarea carboanhidrazei (4). Antiacidele gastrice intră în reacție cu acidul clorhidric din sucul gastric (5), avînd acțiune neutralizantă.



mente este influențată variabil, valoarea inhibiției fiind cuprinsă între 0 și 60%. Dozele active împiedică de regulă și secreția salivară. Secreția pancreatică și biliară sînt slab influențate, deoarece sînt predominant sub control umoral.

O altă acțiune, care poate fi utilă, constă în *diminuarea tonusului și peristaltismului gastric*, cu întîrzierea golirii în duoden. Consecutiv *efectul antiacidelor este prelungit*. Asociațiile antiacide-anticolinergice realizează o scădere a acidității gastrice mai durabilă decît pentru fiecare categorie de medicament în parte.

În condiții clinice, cîteva studii controlate au arătat că parasimpatoliticele *grăbesc vindecarea ulcerului gastric sau duodenal*. Tratamentul de durată poate *scădea frecvența recurențelor și a complicațiilor*. Asocierea cu antiacidele este avantajoasă.

Anticolinergicele provoacă frecvent *efecte nedorite*, cînd sînt folosite în doze eficiente. Uscăciunea gurii, tulburările de vedere (pierderea capacității de acomodare, fotofobie), constipația, dificultatea de a urina, deși



minore, sînt supărătoare pentru bolnavi și reduc complianța, tratamentul de durată fiind, în general, greu acceptat. Glaucomul constituie o contraindicație.

Medicamentele din această grupă, folosite în tratamentul ulcerului, se împart în compuși cu structură aminică și compuși cu structură cuaternară de amoniu. Aminele au practic exclusiv proprietăți parasimpatolitice. Se absorb bine din tubul digestiv. Compușii cuaternari de amoniu au atît proprietăți parasimpatolitice cît și proprietăți ganglioplegice, ceea ce ar explica eficacitatea mai mare în boala ulceroasă. Disponibilitatea după administrarea orală este redusă și inegală; este însă posibilă pătrunderea în peretele tractului gastrointestinal a unei cantități suficiente pentru a exercita o acțiune locală, ceea ce explică eficacitatea în condițiile administrării orale. Se consideră că sînt mai bine suportate, dozele eficace provocînd mai rar efecte nedorite supărătoare.

**Atropina**, alcaloid din *Atropa belladonna* și alte solanacee, este un parasimpatolitic cu structură aminică. Efectul antisecretor gastric este puțin selectiv și de durată relativ scurtă, menținîndu-se 3—5 ore.

Se absoarbe repede și complet, atunci cînd se administrează oral (pe stomacul gol sau pe mîncate). Se elimină în proporție de 77—94% prin urină, circa 1/3 sub formă neschimbată. Timpul de înjumătățire (faza beta) este de 12—38 ore.

Atropina se folosește limitat în boala ulceroasă, deoarece este uneori neplăcută pentru bolnavi, mai ales cînd tratamentul este îndelungat. Dozele obișnuite sînt de 0,5 g—1 mg odată. Se poate administra sub formă de soluție 1%, cîte 0,5 mg (0,5 ml sau 10 picături), de 3 ori/zi, adăugînd a patra doză, de 1 mg, seara la culcare. Pot fi folosite și preparatele de beladonă.

**Oxifenciclimina** (*oxyphencyclimine*, *daricon*, *manir*) este o amină terțiară cu efect antisecretor gastric. Efectul este relativ durabil, menținîndu-se circa 8 ore. Se absoarbe bine din intestin. Este în general bine suportată, reacțiile adverse atropinice fiind obișnuit minore; are și oarecare efect sedativ. Se administrează oral, 10 mg dimineața și seara la culcare.

**Pirenzepina** (*pirenzepine*, *gastrozepin*) este un compus de sinteză cu structură aminică, înrudit chimic cu antidepresivele triciclice și cu ciproheptadina. Are o acțiune intensă de inhibare a secreției gastrice. Acțiunea antisecretoare este relativ selectivă: s-a descris o afinitate mai mare pentru structurile muscarinice de la nivelul glandelor exogene (în comparație cu mușchii netezi și miocardul, mai puțin influențate). Efectul se menține circa 12 ore.

Molecula, hidrofilă, determină o absorbție digestivă limitată, disponibilitatea după administrarea orală fiind de 20—30%. Concentrația plasmatică este maximă la 3 ore de la ingestie. Dozele terapeutice realizează o concentrație plasmatică de 30—45 ng/ml. Eliminarea se face lent, în 4 zile, prin rinichi și ficat (cîte 50%), mai puțin de 1% ca metaboliți.

Pirenzepina se administrează oral, 25—50 mg dimineața și seara (înainte de mese). Există și posibilitatea introducerii în perfuzie intravenoasă.

Produce relativ frecvent uscăciunea gurii, rareori constipație și tulburări de vedere. Au fost semnalate de asemenea, creșterea apetitului, diaree,

prurit, erecția dificilă, dar relația cu medicamentul a acestor efecte nedorite nu este certă.

**Propanthelina** (*propantheline bromide*, *probanthine*, *neopepulsan*) este un compus de sinteză cu structură cuaternară de amoniu. Efectele asupra secreției gastrice și motilității gastrointestinale sînt mai selective, probabil datorită asocierii acțiunii anticolinergice cu o acțiune ganglioplegică, care se exercită la nivelul plexurilor intramurale. Absorbția digestivă

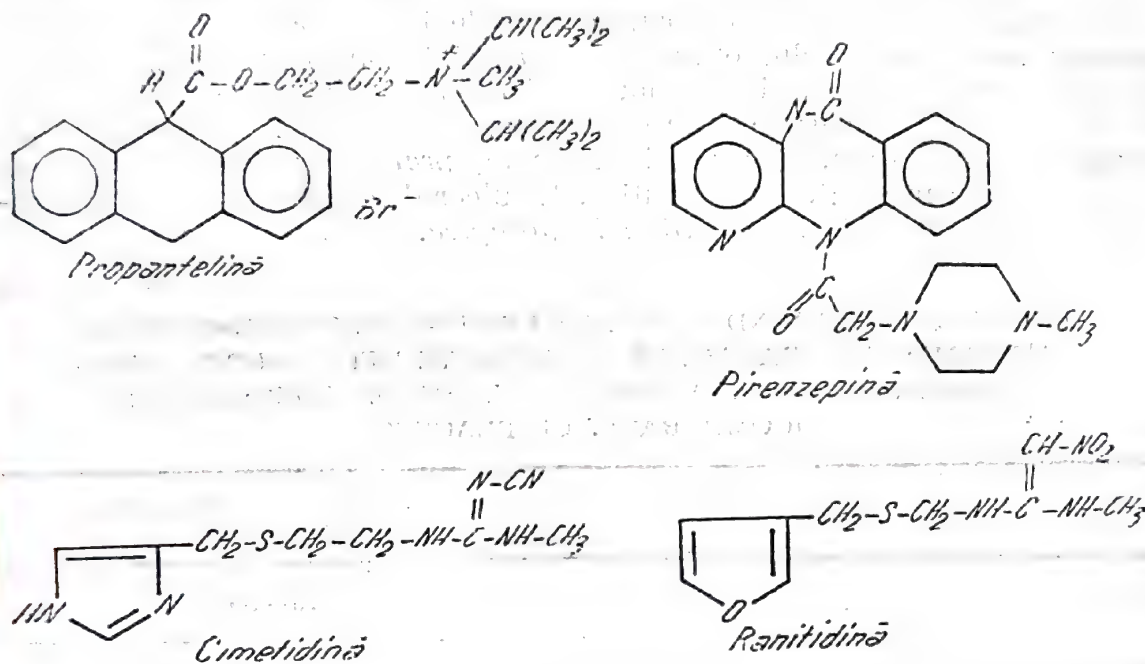


Fig. 72. — Structura chimică a unor anticolinergice și blocante  $H_2$  histaminergice folosite ca antisecretoorii în ulcer.

este incompletă și inegală, cuprinzînd doar 10—25% din doza administrată; alimentele micșorează absorbția. Eliminarea se face lent, mai ales prin urină. Timpul de înjumătățire plasmatic este de 9—14 ore. Se administrează oral, cite 15 mg la intervale de 6 ore (doza administrată la culcare poate fi dublă).

**Metantelina** (*methantheline*, *banthine*, *pepulsan*) are proprietăți asemănătoare propanthelinei, dar o potență mai mică, dozele eficace fiind corespunzător mai mari.

## 20.2.2. CIMETIDINA ȘI ALTE BLOCANTE $H_2$ -HISTAMINERGICE

Blocantele receptorilor  $H_2$  împiedică efectul excitosecretor gastric al histaminei, autacid care reprezintă o verigă indispensabilă în controlul activității secretorii a celulelor parietale. Cimetidina și ranitidina, medicamente din această grupă, constituie mijloace terapeutice eficace în boala ulceroasă.

**Cimetidina** (*cimetidine*, *tagamet*), un compus de sinteză cu nucleul imidazolic (ca și histamina), are proprietăți inhibitoare marcate față de



secreția gastrică, diminuând volumul secreției, secreția de acid și secreția de pepsină. Medicamentul produce o micșorare, dependentă de doză, a secreției, în fazele cefalică, gastrică și intestinală. De asemenea este împiedicată secreția stimulată prin histamină, gastrină sau pentagastrină și, parțial, cea stimulată prin parasimpatomimetice. Secreția pancreatică nu este modificată.

Cimetidina, administrată la bolnavi cu *ulcer duodenal activ*, provoacă rapid *ușurare simptomatică*. *Vindecarea leziunii* este *grăbită* — după 4 săptămâni de tratament ulcerul se închide la 57—96% dintre bolnavi, procent asemănător celui obținut prin asociația antiacide-parasimpatolitice sau carbenoxolonă și superior celui obținut prin placebo (48—79%). În cazul ulcerului gastric eficacitatea este mai slabă. Tratamentul de durată cu cimetidină, în ulcerul duodenal, *previne recăderile* mai mult decât celelalte modalități terapeutice. În ulcerul gastric s-a dovedit o *diminuare a frecvenței complicațiilor hemoragice*.

TABELUL LX

PROCENTELE DE VINDECĂRI ALE LEZIUNII ULCEROASE, DUPĂ 4 SĂPTĂMÎNI DE TRATAMENT CU DIFERITE MEDICAMENTE ANTI-ULCEROASE, SEMNALATE ÎN CITEVA STUDII CONTROLATE (COMPARATIV CU PLACEBO)

| Tratamentul     | Procent vindecări după 4 săptămâni de tratament |
|-----------------|---|
| Antiacide       | 75—100  |
| Placebo         | 45— 73  |
| Anticolinergice | 59— 94  |
| Placebo         | 45— 73  |
| Cimetidina      | 57— 96  |
| Placebo         | 48— 79  |
| Carbenoxolonă   | 45— 70  |
| Placebo         | 27— 55  |

Sub tratamentul cu cimetidină se produce o *creștere a gastrinemiei*, probabil secundar reducerii acidității *sucului gastric* (care obișnuit controlează inhibitor secreția hormonului). Oprirea tratamentului îndelungat în ulcerul duodenal sau gastric este uneori urmată de recădere, posibil favorizată de răspunsul gastrinic mărit, cu consecințe hipersecretorii.

Cimetidina se absoarbe repede, în proporție de circa 60%, după administrarea orală. Realizează concentrații plasmatice de 0,25—0,75 mcg/ml.

Timpul de înjumătățire plasmatic este de aproximativ 2 ore. Se elimină îndeosebi pe cale renală, în mare parte nemetabolizată. Trece prin bariera placentară și în lapte.

Cimetidina se administrează obișnuit pe cale orală, câte 200 mg de 3 ori/zi, la mese (prezența alimentelor în stomac prelungește efectul) și 400 mg la culcare. Tratamentul de durată se face cu 400 mg într-o doză unică, la culcare, zilnic.

Este indicată în ulcerul duodenal, atât în faza acută (în cură de 4—6 săptămîni), cât și ca tratament de durată, pentru prevenirea recăderilor. În ulcerul gastric este rezervată cazurilor prelungite și/sau care nu răspund la antiacide; tratamentul de durată poate fi util la bolnavii cu risc mare de complicații hemoragice.

Cimetidina există și într-o formă injectabilă, care este de ales în hemoragiile ulceroase (cu excepția celor arteriale), în ulcerele de stress și în sindromul Zollinger-Ellison. Doza recomandată este de 1—1,6 g/zi, în injecții intravenoase directe sau în perfuzii, timp de 7 zile, continuînd apoi cu administrarea orală.

Cimetidina este, în general, bine suportată. În condițiile tratamentului de scurtă durată pot surveni, relativ rar, oboseală, amețeli, diaree, bradicardie, erupții cutanate, creșterea creatininei plasmatice și a enzimelor hepatice. Ocazional pot apare ginecomastie sau galactoree, rareori impotență erectilă și oligospermie prin acțiune antiandrogenică. La bătrîni și la bolnavii cu insuficiență renală se poate dezvolta, sporadic, o stare de confuzie mintală. Au fost semnalate cîteva cazuri de hepatită și de nefrită interstițială (care regresează la oprirea medicației); leucopenia și agranulocitoza sînt excepționale.

Cimetidina poate vindeca ulcerările mucoasei gastrice de la nivelul unor leziuni canceroase, mascînd boala; de aceea nu este indicată decît dacă neoplazia a fost exclusă. La bolnavii cu insuficiență hepatică sau insuficiență renală trebuie folosită cu grijă și numai în doze mici. De asemenea este necesară grijă la bătrîni. Sarcina și perioada de alăptare contraindică medicamentul. Asocierea cu anticoagulantele cumarinice impune prudență și reducerea posologiei acestora, datorită riscului de accidente hemoragice. Acțiunea insulinei este de asemenea crescută.

Ranitidina (*rantidine*) este un blocant  $H_2$  care nu cuprinde în moleculă inelul imidazolic. Are o potență mai mare decît cimetidina ca inhibitor al secreției gastrice și este capabilă să suprimă aproape complet faza cefalică și gastrointestinală ale acestei secreții. Se apreciază că produce *mai puțin reacții adverse*, fiind avantajoasă îndeosebi cînd este necesar un tratament prelungit.

### 20.2.3. PROGLUMIDA (MEDICAȚIA ANTIGASTRINICĂ)

Proglumida (*proglumide*, *milid*) este un derivat de acid izoglutamic. La om, produce o reducere de pînă la 70% a secreției acide stimulată prin pentagastrină. Secreția stimulată prin histamină este inhibată cu circa 50%. Administrată timp îndelungat la ulceroși produce o reducere semnificativă a secreției gastrice (în comparație cu placebo-ul). I s-au



descriș și proprietăți trofice față de mucoasă, cu favorizarea cicatrizării ulcerului. Mecanismul de acțiune nu este precizat — se presupune că acționează ca *antagonist al gastrinei*, la nivelul receptorilor specifici.

Proglumida este recomandată în ulcerul gastric și duodenal activ, în primele 20 zile câte o fiolă a 400 mg intramuscular sau intravenos lent, împreună cu câte 400 mg oral, înainte de masa de prinz și seară, apoi alte 20 zile câte 400 mg oral de 3 ori/zi, înainte de mese. Doza de întreținere este de 400 mg de 2—3 ori/zi. Medicamentul este în curs de evaluare clinică.

#### 20.2.4. ACETAZOLAMIDA (MEDICAȚIA INHIBITORE DE CARBOANHIDRAZĂ)

Acetazolamida (*acetazolamide*) este o sulfonamidă heterociclică. În doze relativ mari, inhibă secreția gastrică acidă bazală și pe cea stimulată prin histamină sau pentagastrină. La bolnavii cu ulcer gastric și duodenal în evoluție a fost semnalată *dispariția durerii* după 2—5 zile de tratament și *grăbirea vindecării leziunii*. Acțiunea antisecretorie și beneficiul terapeutic sînt atribuite inhibării carboanhidrazei, enzimă indispensabilă pentru secreția ionilor de hidrogen din componența acidului clorhidric de către celulele parietale.

În afara proprietății antiulceroase, acetazolamida are efect diuretic (slab și repede autolimitat) și alcalinizează urina, scade presiunea intraoculară (este indicată în glaucom), poate influența favorabil micul rău epileptic, proprietăți atribuite de asemenea inhibării carboanhidrazei.

Ca antiulceros, acetazolamida a fost recomandată în doză de 25 mg/kg și zi, repartizată în 3 prize, după mese, timp de 10—14 zile, apoi 20—25 mg/kg și zi, încă 1—3 săptămîni. Preparatul *Ulcossilvanil* conține 400 mg acetazolamidă/comprimat, într-o asociație complexă, care urmărește o eficacitate sporită în ulcer și evitarea unor efecte nedorite ale acetazolamidei.

Ca reacții adverse au fost semnalate ușoare paretezii ale extremităților, astenie sau somnolență, dureri musculare. Acetazolamida poate fi, rareori, cauză de reacții alergice (sensibilizare la sulfonamide) și discrazii sanguine. Administrarea la diabetici și la bolnavii cu acidoză impune o supraveghere atentă. Este contraindicată în insuficiența hepatică, insuficiența renală și insuficiența suprarenală grave, ca și în prezența alergiei la sulfonamide.

#### 20.3. PROTECTOARELE MUCOASEI GASTRODUODENALE ȘI ALE LEZIUNII ULCEROASE

Cîteva medicamente pot fi utile în ulcer prin acțiunea de protejare a mucoasei și a ulcerăției de agresiunea chimică și mecanică. Aceasta se realizează fie prin formarea unei pelicule protectoare, fie prin stimularea secreției de mucus protector.

### 20.3.1. SĂRURILE DE BISMUT

Sărurile de bismut insolubile, îndeosebi preparatele coloidale, pot avea efecte terapeutice favorabile la bolnavii cu ulcer activ, crescînd proporția vindecărilor. Mecanismul de acțiune nu este bine precizat. În mediu acid se produce o coagulare a proteinelor de la suprafața leziunii ulceroase sub formă de bismut proteinat, cu formarea unei *pelicule protectoare* față de digestia clorhidropeptică. Bismutul coloidal are de asemenea proprietatea de a *lega pepsina*. Acțiunea antiacidă este slabă.

Dozele mici de preparate de bismut (5 g o dată) au efect constipant, dozele mari (20 g) au efect laxativ. Scaunul capătă o culoare neagră, prin sulfura de bismut formată în intestin.

Bismutul nu se absoarbe, fiind practic lipsit de toxicitate în dozele obișnuite. Dozele mari pot realiza concentrații toxice, provocînd un sindrom cunoscut sub numele de *encefalopatie mioclonică*. Nefropatiile, sindroamele subocluzive, fac apariția fenomenelor toxice posibilă chiar la dozele mici. Manifestările intoxicației constau în mioclonii exacerbate de stimulii externi și tulburări psihice, uneori severe, care pot evolua spre comă. Fenomenele sînt, de regulă, reversibile la întreruperea medicației, dar au fost semnalate și cîteva cazuri mortale. Astenia, tulburările de somn, dificultatea de concentrare intelectuală, dificultatea de a scrie, tulburările de echilibru, cefaleea, apărute sub tratamentul cu săruri de bismut, obligă la oprirea medicației.

Preparatele folosite sînt carbonatul bazic de bismut, fosfatul de bismut, subnitratul de bismut (de preferință sub formă micronizată), administrate în doze de 5 g, de 2—3 ori/zi, pe stomacul gol. Subnitratul de bismut impune precauții suplimentare, deoarece în anumite condiții (doze mari, administrare la copii, obstacol în progresia conținutului intestinal), poate provoca fenomene de intoxicație cu nitriți, manifestate prin metemoglobinemie și colaps.

**Tripotasiudicitrat bismutatul** este un preparat coloidal modern eficient, considerat ca lipsit de toxicitate sistemică.

### 20.3.2. CARBENOXOLONA

**Carbenoxolona** (*carbenoxolone*, *biogastrone*) este sarea disodică a hemisuccinatului de enoxolonă (enoxolona sau acidul gliceretic este o substanță conținută în rădăcina de lixiviere).

Administrată timp de 4 săptămîni la bolnavi cu ulcer gastric sau duodenal în fază evolutivă dublează proporția vindecărilor, în comparație cu placebo-ul.

Beneficiul terapeutic se datorește probabil *stimulării producției de mucus* bogat în glicozaminoglicani și glicoproteine. Stimularea sintezei acestor componente protectoare ale mucoasei, ar fi produsă de prostaglandine, a căror degradare este inhibată de către medicament.

Carbenoxolona se administrează oral, cîte 100 mg de 3 ori/zi (după mese) în prima săptămîină, apoi alte 3 săptămîni cîte 50 mg de 3 ori/zi.

Dezavantajul principal constă în *efectele de tip mineralcorticoid* — retenție hidrosalină cu creștere în greutate, edeme, hipertensiune, hipo-





kaliemie — mai frecvente pentru dozele mari, la bătrâni și în caz de boli cardiorespiratorii asociate. Pentru cura de scurtă durată, în vederea tratamentului curativ al ulcerului, este necesar controlul presiunii arteriale și al kaliemiei, o dietă hiposodată și evitarea antiacidelor care conțin sodiu. Tratamentul de durată al ulcerului, pentru profilaxia recurențelor, nu este avantajos.

Efectele mineralcorticoide se datoresc acționării unor receptori intracelulari, la nivelul rinichiului și altor țesuturi. Spironolactona, care antagonizează efectele mineralcorticoide, acționând intracelular, împiedică atât reacțiile adverse cât și efectul antiulceros. Interacțiunile cu triamterenul și amiloridul (care au acțiuni inverse aldosteronului, exercitate la nivelul membranei celulare) nu au fost precizate.

### 20.3.3. SUCRALFATUL

Sucralfatul (*sucralfate, ulcogant*) este un dizaharid sulfatat care conține aluminiu. Grăbește vindecarea ulcerului gastric și duodenal. Se apreciază că eficacitatea este asemănătoare cimetidinei. Efectul este atribuit formării unui complex chimic, care se leagă de mucoasă și stabilește o *barieră protectoare*, inhibând acțiunea pepsinei și a bilei și împiedicând difuziunea acidului clorhidric.

Se administrează oral, 1 g de 4 ori/zi, dimineața la sculare și la 2 ore după cele 3 mese; timp de 4—6 săptămâni. Este bine suportat, dar poate provoca constipație. Insuficiența renală severă contraindică preparatul.

### CITEVA PREPARATE MEDICAMENTOASE ROMÂNEȘTI

**Bicarbonat de sodiu C** — *comprimate* conținând bicarbonat de sodiu 0,5 g (flacon cu 50 de bucăți).

**Calmogastrin** — *comprimate* conținând hidroxid de aluminiu coloidal 750 mg și extract de beladonă 5 mg (cutie cu 50 bucăți).

**Dicarbocalm** — *comprimate* pentru supt conținând carbonat de calciu 489 mg, carbonat de magneziu 11 mg și trisilicat de magneziu 6 mg (cutie cu 50 bucăți).

**Fobenal** — *comprimate* conținând alcaloizi totali din rădăcina de beladonă 0,25 mg și fenobarbital 30 mg (tub cu 50 bucăți).

**Foladon** — *comprimate* conținând alcaloizi totali din rădăcina de beladonă 0,25 mg (tub cu 20 bucăți).

**Trisilicalm** — *comprimate* pentru supt conținând trisilicat de magneziu 0,50 g (flacon cu 50 bucăți, cutie cu 100 bucăți).

**Ulcerotrat** — *comprimate* conținând bismut subnitric 350 mg, carbonat de magneziu 300 mg, bicarbonat de sodiu 200 mg, scoarță de frangula 25 mg, rădăcină de calamus 25 mg (cutie cu 120 bucăți).

**Ulcomplex** — *comprimate* conținând hidroxid de aluminiu 200 mg, butilscapalamină 10 mg și mefrobamat 200 mg (cutie cu 30 bucăți).

**Ulcossilvanil** — *comprimate* conținând acetazolamidă 400 mg în asociație cu substanțe antiacide și citrat (flacon cu 60 comprimate).

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVA

BIDULESCU A., POPOVICI C., PANĂ S., BOTESCU M. — Avantajele, indicațiile și contraindicațiile principalelor tehnici aplicate în tratamentul bolii ulceroase, *Viața med.*, 1977, 24, 1, p. 29; BRINBLECOMBE R. W. — Drug actions and cholinergic systems, University Park Press, Baltimore, 1974; BULIGESCU L. — Alcalinele preferabile în ulcerul gastroduodenal, *Viața med.*, 1970, 17, 10, p. 461; BURKS T. F. — Gastrointestinal pharmacology, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1976, 16, 15—31; FELDMAN M., RICHARDSON C. T. — Histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonists, *Adv. Intern. Med.*, 1978, 23, p. 1; FORDTRAN J. S. — Placebo, antacids and cimetidine for duodenal ulcer, *N. Engl. J. Med.*, 1978, 298, p. 1081; FORDTRAN J. S., GROSSMAN M. I. (red.) — Third symposium on histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonists, *Gastroenterology*, 1978, 74, p. 1—488; GAVRILESCU ȘT., LUCA C. — Utilizarea clinică a oxifencicliminei, *Timișoara med.*, 1970, 2, p. 129; GOULE J. P., HUSSON A., FONDIMARE A. — Encephalopathies aux sels insolubles de bismuth, *Nouv. Presse Méd.*, 1975, 4, p. 1366; GROZA P., CORNEANU M., IONESCU ȘT. — Effect of calcium carbonate treatment of blood pH and gastric acidity, *Rev. Roum. Physiol.*, 1971, 8, 3, 201; HIRSCHOVITZ B. I. — H<sub>2</sub> histamine receptors, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1979, 19, p. 203; HOLTERMÜLLER K. H., MALAGELADA J. R. (red.) — Advances in ulcer disease, Cap. V: Medical treatment of ulcer, p. 302—469; *Excerpta Medica*, Amsterdam, 1980; HURVITZ A. — Antacid therapy and drug kinetics, *Clin. Pharmacokin.*, 1977, 2, 269; IPPOLITI A., PETERSON W. — The pharmacology of peptic ulcer disease, *Clin. Gastroenterol.*, 1979, 8, 53; LENNARD-JONES J. E. — Drugs in the treatment of peptic ulcer, in Pharmacology of gastrointestinal motility and secretion, International Encyclopedia of pharmacology and therapeutics, section 39 A, p. 317—338, Pergamon Press, Oxford, 1973; LEWIS J. R. — Carbenoxolone sodium in the treatment of peptic ulcer, *J.A.M.A.*, 1974, 229, p. 460; LITTMAN A., PINE B. H. — Antacid and cholinergic drugs, *Ann. Intern. Med.*, 1975, 82, p. 544; MORRISEY I. F., BARRESAS R. F. — Drug therapy: antaciththerapy, *N. Engl. J. Med.*, 1974, 290, p. 550; PETERSON W. L., FORDTRAN J. S. — Reduction of gastric acidity, in Gastrointestinal Disease, red. SLEISENGER M. H., FORDTRAN J. S., p. 891—917, Ed. Saunders, Philadelphia, 1978; PIPER D. W., HEAP T. R. — Medical management of peptic ulcer. *Drugs.*, 1972, 3, 366; PUȘCAȘ I. — Ulcosilvanilul, Ed. Min. Ind, Chimice, București, 1978; PUȘCAȘ I., LERINȚIU A., BLAJ ȘT., KOVACS T. — Calciul carbonic și stimularea secreției gastrice acide, *Med. int.*, 1976, 28, 4, 303; PUȘCAȘ I., PĂUN R., URSEA N., DRAGOMIR N., ROCSIN M. — Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique dans le traitement de l'ulcere gastrique et duodenal, *Arch. Franç. Mal. App. Dig.*, 1976, 65, 8, p. 577; ROCHA E., SILVA M. (red.) — Histamine H<sub>2</sub> and anti-histaminics, Handbuch der experimentellen Pharmakologie, 18, partea II-a, Ed. Springer, Berlin, 1970; SOLL A., WALSH J. H. — Regulation of gastric acid secretion, *Ann. Rev. Physiol.*, 1979, 41, 35; TEXTER E. C., SMART D. F., BUTLER R. C. — Antacids, *Am. Fam. Physician*, 1975, 11, 4, p. 111.



## 21. MEDICAMENTELE FOLOSITE PENTRU STIMULAREA SAU SUBSTITUIREA SECREȚIILOR DIGESTIVE

### 21.1. STIMULANTELE ȘI SUBSTITUENȚII SECREȚIEI GASTRICE

Amarele sînt substanțe cu gust amar, care stimulează *reflex secreția* salivară și gastrică. Se administrează obișnuit sub formă de tincturi în apă sau în vin (vinuri amare, vinuri tonice), înainte de masă, pentru a *stimula apetitul*. Beneficiul terapeutic este în mare măsură de ordin placebo.

Farmacopeea română (ediția a IX-a) prevede următoarele *tincturi amare*: *china* (conține chinină și alți alcaloizi, circa 1 g%), *coji de portocală*, *cola* (conține cafeină și alți alcaloizi, circa 0,2 g%), *gențiana*, *nucă vomică* (conține stricnină și alți alcaloizi, circa 0,25 g%), doza maximă pentru o dată este de 1 g și pentru 24 de ore de 3 g).

**Acidul clorhidric diluat**, preparat oficial conținînd acid clorhidric 9,5—10,5%, se administrează oral, 2,5—10 ml în 200—250 ml apă, care se suge cu paiul sau cu un tub de sticlă (pentru a nu ataca dinții), în timpul meselor principale. Este recomandat ca *tratament de substituție*, pentru combaterea tulburărilor dispeptice la bolnavii cu aclorhidrie. Eficacitatea reală este îndoielnică, deoarece dozele obișnuite nu cresc acidul clorhidric liber din stomac, în prezența alimentelor ingerate. Beneficiul terapeutic este probabil datorat, cel puțin în parte, efectului placebo.

**Betaina clorhidrat și acidul glutamic clorhidrat** eliberează în apă acid clorhidric circa 25%, respectiv 20% din greutate. Prima se administrează dizolvată în apă, cel de-al doilea sub formă de capsule, după mese. Nu au probabil o eficacitate reală.

**Pepsina**, enzimă proteolitică conținută în suc gastric, are funcție de endopeptidază și un pH optim pentru activitate de 2—4. Poate fi folosită, în scop *substitutiv*, la bolnavii cu ahilie gastrică, 0,3—1 g, împreună cu acidul clorhidric. Utilitatea este îndoielnică, digestia proteinelor fiind de regulă asigurată prin enzimele pancreatice.

## 21.2. FERMENTII PANCREATICI ȘI ALTE ENZIME DIGESTIVE

O serie de preparate enzimatice sînt recomandate pentru *substituirea* *fermenților digestivi* din intestin, mai ales a fermenților pancreatici.

Pancreatina este un preparat enzimatic purificat, obținut din pancreasul proaspăt de porcine sau bovine. Enzimele conținute sînt dozate în unități F.I.F. (Federația Internațională Farmaceutică), folosind digerarea caseinei pentru cuantificarea activității proteolitice, hidroliza trigliceridelor, dintr-o emulsie de ulei de măsline sau floarea soarelui, pentru activitatea lipolitică și hidroliza amidonului pentru activitatea amilolitică. Preparatul oficial românesc conține, la 100 de mg, *tripsină* 180 u. proteolitice, *lipază* 1 000 u. lipolitice și *amilază* 1 600 u. amilolitice.

Pancreatina, administrată oral în doze de 1—6 g/zi, în timpul mesei, poate atenua tulburările dispeptice ale *insuficienței pancreasului exocrin*, în pancreatite și în boala fibrochistică a pancreasului. Fibrele musculare și grăsimile nedigerate (creatoreea și steatoreea) diminuează sau dispar din scaun. Este eficace îndeosebi cînd se folosește profilactic, cu ocazia exceselor alimentare, care ar putea determina diaree și alte tulburări generate de incapacitatea de efort digestiv.

Eficacitatea extractelor pancreatice este limitată de inactivarea enzimelor conținute, la pH-ul acid al stomacului. Insuficiența secreției de bicarbonat în pancreatita cronică favorizează procesul de inactivare. Administrarea la mese (alimentele tamponează aciditatea), asocierea de bicarbonat de sodiu, anticolinergice și, mai ales, de cimetidină, poate contribui la menținerea activității enzimatice. O altă soluție constă în folosirea de capsule enterosolubile, dar disponibilitatea enzimelor conținute în asemenea forme farmaceutice nu este încă bine cunoscută.

Enzimele pancreatice sînt în general bine suportate. La copiii mici pot provoca, rareori, ulceratii bucale și stomatită angulară, atribuite reținerii preparatelor în gură, înainte de a fi înghițite.

Există numeroase medicamente care conțin fermenți pancreatici și alte enzime care intervin în digestie: *triferment* (conține tripsină, lipază și amilază), *combizym* (conține pancreatină, celulază și hemicelulaze), *cotazym* (conține lipază, amilază și protează), *nutrizym* (conține pancreatină, bromeline, extract uscat de bilă de bou); bromelinele și compoziția nutrizymului sînt proteaze obținute din ananas, care au avantajul de a fi active și la pH acid, dar trebuie evitate la bolnavii cu risc de sîngerare sau la cei care iau anticoagulante, deoarece pot favoriza hemoragiile.

## 21.3. COLERETICELE ȘI ALTE MODIFICATOARE ALE SECREȚIEI BILIARE

Colereticele sînt medicamente care *cresc cantitatea de bilă formată în ficat*. Efectul se datorește intervenției osmotice a sărurilor biliare endogene sau a sărurilor biliare exogene administrate ca medicament, ca și a altor molecule de medicamente coleretice, care secretate în canalicii biliari, antrenează apa spre aceștia.



### 21.3.1. ACIZII ȘI SĂRURILE BILIARE

Acizii biliari, conjugatii lor și sărurile biliare au funcții fiziologice importante, cu implicații farmacologice.

Sărurile biliare și, mai puțin, acizii biliari scad marcat tensiunea superficială, menținând colesterolul în soluție, emulsionând grăsimile și ușurându-le digestia. De asemenea, intervin în absorbția grăsimilor — formează agregate macromoleculare (micele), cu o suprafață hidrofilă și o porțiune centrală lipofilă, în care se acumulează lipide și substanțe lipoide (grăsimi neutre, acizi grași cu lanț lung, colesterol, vitamine liposolubile), cedate apoi epiteliului intestinal, care le absoarbe prin pinocitoză. Pentru aceste proprietăți, preparatele de bilă și sărurile biliare sînt folosite ca *medicație substitutivă*, în caz de deficit de bilă prin fistulă biliară, colestaza hepatică sau extrahepatică. Eficacitatea terapeutică nu a fost dovedită.

Acizii biliari și, în măsură mai mică, sărurile biliare au *acțiune coleretică*. Administrați ca medicament sînt secretați biliar, rețin apa în bilă și cresc fluxul biliar. Secreția de bilirubină și alte componente ale bilei nu este crescută. Hidrocolereza produsă poate fi utilă pentru spălarea căilor biliare, atunci cînd acestea conțin nisip sau calculi de dimensiuni mici. De asemenea poate contribui la *drenarea bilei*, după intervenții chirurgicale pe vezică și poate ușura vizualizarea radiologică a veziculei și căilor biliare.

Acizii și sărurile biliare provoacă uneori *diaree*. Mobilizarea calculilor poate declanșa colica biliară. Rezistența barierei mucoase a stomacului, esofagului și probabil a duodenului, este scăzută, ceea ce face posibilă dezvoltarea gastritei, a ulcerului, a esofagitei de reflux, în condițiile tratamentului prelungit cu asemenea preparate. S-a descris, de asemenea, în cazul administrării îndelungate, o afectare a epiteliului biliar. Uneori, apare o creștere a SGOT și aspartataminotransferazei. Injectarea intravenoasă a acizilor biliari poate fi cauză de hipotensiune cu bradicardie și tresăriri musculare (atribuite unei acțiuni anticolinesterezice). Toate aceste efecte nedorite, alăturate beneficiului terapeutic în general minor, au limitat mult utilizarea preparatelor biliare în cure prelungite.

Extractul de bilă de bou, care conține în principal săruri de sodiu ale conjugatilor acizilor biliari, se administrează oral, 200—500 mg după mesele principale. Este folosit limitat ca *substituent al deficitului de bilă*. Este contraindicat la bolnavii cu icter obstructiv.

**Acidul dehidrocolic** (*acidum dehydrocholicum*, *fiobilin*), preparat prin semisinteză, este un hidrocoleretic activ, indicat pentru *drenarea căilor biliare* după intervențiile chirurgicale la acest nivel și pentru grăbirea opacifierii veziculei și căilor biliare în cadrul examenului radiologic. Se administrează oral, cîte 500 mg de 3 ori/zi, sau intravenos (sub formă de sare sodică), 3—5 ml din soluția 20%. Injecția intravenoasă poate servi la măsurarea timpului de circulație braț-limbă (timpul de la injectare pînă la apariția gustului amar).

**Acidul chenodezoxicolic**, acid biliar fiziologic, administrat timp îndelungat, *favorizează dizolvarea calculilor biliari de colesterol*, radiotransparenți (necalcificați). Dizolvarea parțială sau totală a calculilor se pro-

duce la circa 80% dintre bolnavi după 6—18 luni de tratament. La unii bolnavi (circa 25% în decurs de 2—4 ani), calculii se refac după oprirea medicației; valoarea profilactică a unui tratament de întreținere cu doze mici nu a fost stabilită. Calculii calcificați (radioopaci) și cei de bilirubină (radiotransparenți) nu sînt influențați de acidul chenodezoxicolic.

Eficacitatea terapeutică se datorește, pe de o parte, capacității mari a medicamentului de a solubiliza colesterolul, pe de alta micșorării concentrației colesterolului în bilă, ca urmare a inhibării unei enzime (hidroximetilglutaril-CoA-reductaza), care catalizează o reacție limitantă în sinteza acestuia.

Acidul chenodezoxicolic se administrează oral, 5—15 mg/kg și zi, fracționat (se începe cu doza mică, care se crește progresiv). Durata tratamentului este de 6 luni — 2 ani. Este indicat pentru tratamentul litiazei biliare colesterolice (calculi radiotransparenți într-o veziculă funcțională), atunci cînd simptomatologia este redusă sau cînd intervenția chirurgicală este contraindicată.

Reacțiile adverse sînt cele obișnuite acizilor biliari. Cu excepția diareei, care survine ocazional, toleranța este în general bună. Riscul toxicității hepatobiliare în condițiile folosirii îndelungate nu este exclus. Sarcina reprezintă o contraindicație (la maimuțe au fost semnalate leziuni hepatice ale fătului).

Acidul ursodezoxicolic, un epimer fiziologic al acidului chenodezoxicolic, este folosit tot în scopul dizolvării calculilor biliari de colesterol. Este considerat ca mai bine suportat — diareea apare rareori, nu au fost observate pînă în prezent creșteri ale transaminazelor.

### 21.3.2. ALTE COLERETICE

Fenobarbitalul (*phenobarbital*), cunoscut ca anticonvulsivant și hipnotic, are și *proprietăți coleretice*, crescînd excreția sărurilor biliare endogene. Efectul se datorește inducției unei enzime (colesterol-7 alfa-hidroxilaza), care contribuie la transformarea colesterolului în săruri biliare, crescînd disponibilul acestora pentru eliminare.

Fenobarbitalul crește *clearance-ul hepatic al bilirubinei*, datorită, în principal, inducției bilirubin-UDP-glucuroniltransferazei. Pentru acest efect fenobarbitalul se poate administra la nou-născuții cu hiperbilirubinemie (în doză de 45 mg/zi, fracționat), pentru micșorarea riscului icterului nuclear.

Fenilpropanolul (*phenylpropanol*, *carbicol*) și florantirona (*florantyrone*) sînt compuși de sinteză cu efect coleretic slab, care nu produc practic efecte nedorite.

Extractul de *Cynara scolimus* (anghinare — *anghirol*) are efect coleretic și diuretic slab.

### CITEVA PREPARATE MEDICAMENTOASE ROMÂNEȘTI

Acidopeps — *comprimate* conținînd clorhidrat de acid glutamic 500 mg și pepsină 100 mg (flacon cu 20 bucăți).



**Triferment** — drajeuri conținând tripsină 18 u.W., lipază 6 u.W. și amilază (putere amilolitică) 6,5 g (flacon cu 30 bucăți).

**Anghirol** — soluție pentru uz intern conținând extract apos deproteizizat din frunzele de *Cynara scolimus* (flacon cu 50 ml); drajeuri conținând extract apos de *Cynara scolimus* 250 mg (flacon cu 40 bucăți).

**Carbicol** — capsule conținând fenilpropanol 100 mg (cutie cu 20 bucăți).

**Colebil** — drajeuri conținând bilă de bou uscată 100 mg, salicilat de sodiu 90 mg, metenamină 50 mg, ulei de mentă 5 mg (flacon cu 20 bucăți).

**Fiobilin** — comprimate conținând acid dehidrocolic 250 mg (flacon cu 50 bucăți).

### BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- BATESON M. S. — Chenodeoxycholic acid, *Geriatric Med.*, 1980, 10, p. 3; BATEY R. G. — Chenodeoxycholic acid in the management of gallstones, *Drugs*, 1977, 14, p. 116; BUCUR GH. — Concepții actuale asupra mecanismului secreției biliare, *Viața med.*, 1970, 17, 1, p. 23; BULIGESCU L. — Actualități în litiaza biliară, *Viața med.*, 1973, 20, 22, p. 1 011; CAPRON J. P., ERLINGER S. — Barbiturates and biliary function, *Digestion*, 1975, 12, 43; DOWLING R. H., HOFMAN A. F. — The medical treatment of gallstones, University Park Press, Baltimore, 1978; ERLINGER S. — Influence of drugs on bile flow, *Israel J. Med. Sci.*, 1974, 10, p. 354; THISTLE J. L. — Therapy of gallstones, *Ration. Drug. Ther.*, 1978, 12, 3, p. 1; TOADER C. — Contribuții la patogenia și terapia biliopatiilor, *Clujul med.*, 1970, 3, p. 521.

## 22. ANTIVOMITIVELE, ANTIDIAREICELE, ANTISPASTICELE, ANTIFLATULENTELE, MEDICAMENTELE CARE COMBAT ATONIA GASTRICĂ ȘI INTESTINALĂ

### 22.1. ANTIVOMITIVELE

Greața și voma sînt simptome neplăcute și uneori dăunătoare. Greața persistentă poate determina o pierdere durabilă a apetitului, după cum voma excesivă provoacă hipocloremie, hipokaliemie, alcaloză și deshidratare. De aceea, fără a pierde din vedere finalitatea de apărare pe care o are cîteodată voma, medicul trebuie să o combată.

Medicamentele active ca antivomitice sau antiemetice acționează, în majoritate, la nivelul formațiunilor centrale implicate în actul vomei: centrul vomei, zona chemoreceptoare declanșatoare din bulb și nucleii vestibulari. Ele interferează probabil cu funcția unor mediatori chimici: dopamina, GABA-glutamatul la nivelul zonei chemoreceptoare declanșatoare, acetilcolina la nivelul centrului vomei și al sistemului labirinto-vestibular.

#### 22.1.1. FENOTIAZINELE NEUROLEPTICE ȘI ALTE ANTIVOMITICE

Fenotiazinele neuroleptice sînt eficace împotriva vărsăturilor post-operatorii și postanestezice, în uremie, în boala de iradiație, în gastroenterite, ca și împotriva vărsăturilor provocate de diferite medicamente: citotoxice anticanceroase, morfină și alte opioide, digoxină, estrogeni, tetraciline, disulfiram. Greața și voma din cadrul răului de mișcare sînt slab influențate. Efectul antivomitiv se datorește probabil unei acțiuni exercitată predominant asupra zonei chemoreceptoare declanșatoare din bulb, ceea ce explică eficacitatea în cazurile de vomă mediată prin chemoreceptorii centrali.

Fenotiazinele neuroleptice, în condițiile utilizării ocazionale ca antivomitice, sînt în general bine suportate. Pot provoca uneori somnolență, hipotensiune ortostatică, rareori tulburări extrapiramidale (mai ales cînd se injectează). Este necesară atenție cînd sînt indicate în voma morfinică sau postanestezică, deoarece neurolepticele potențază efectele



deprimante centrale ale opioidelor. Bolile hepatice și insuficiența renală, ateroscleroza cerebrală avansată impun prudență. Folosirea în vărsăturile de sarcină nu este recomandabilă.

**Clorpromazina** (*chlorpromazine, clordelazin, largactil, plegomazin*) este un antivomitiv eficient în dozele relativ mici. Se administrează oral, 10—50 mg de 3 ori/zi, în supozitoare, 25—100 mg de 2 ori/zi, la nevoie în injecții intramusculare, 25—50 mg la fiecare 2—4 ore.

**Proclorperazina** (*prochlorperazine, compazine, emetiral, stemetil*) se administrează oral, 5—10 mg de 3—4 ori/zi, în supozitoare 2—5 mg de 2 ori/zi, la nevoie în injecții intramusculare, 5—10 mg la fiecare 3—4 ore. Este un antivomitiv foarte eficient, dar poate provoca reacții distonice, mai ales când se injectează (se recomandă a nu se depăși 40 mg/zi în injecții intramusculare).

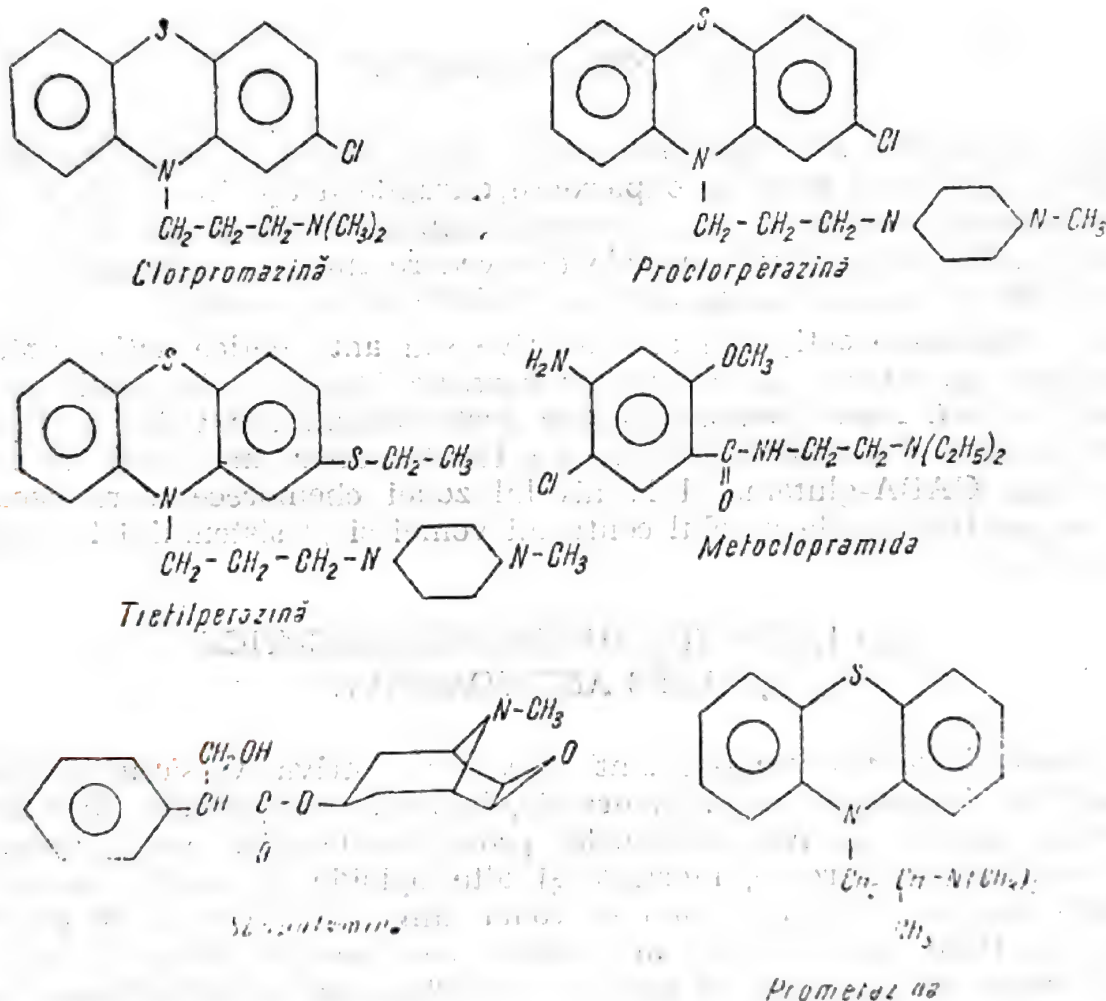


Fig. 73. — Structura chimică a unor medicamente active ca antivomitiv și în răul de mișcare.

**Tietilperazina** (*thiethylperazine, torecan*) este o fenotiazină folosită exclusiv ca antiemetic. Se administrează oral, 10 mg de 3 ori pe zi, în supozitoare, 10 mg de 1—3 ori/zi și în injecții intramusculare, câte 10—20 mg de 1—3 ori/zi.

deprimante centrale ale opioidelor. Bolile hepatice și insuficiența renală, ateroscleroza cerebrală avansată impun prudență. Folosirea în vărsăturile de sarcină nu este recomandabilă.

**Clorpromazina** (*chlorpromazine, clordelazin, largactil, plegomazin*) este un antivomitiv eficient în dozele relativ mici. Se administrează oral, 10—50 mg de 3 ori/zi, în supozitoare, 25—100 mg de 2 ori/zi, la nevoie în injecții intramusculare, 25—50 mg la fiecare 2—4 ore.

**Proclorperazina** (*prochlorperazine, compazine, emetiral, stemetil*) se administrează oral, 5—10 mg de 3—4 ori/zi, în supozitoare 2—5 mg de 2 ori/zi, la nevoie în injecții intramusculare, 5—10 mg la fiecare 3—4 ore. Este un antivomitiv foarte eficient, dar poate provoca reacții distonice, mai ales când se injectează (se recomandă a nu se depăși 40 mg/zi în injecții intramusculare).

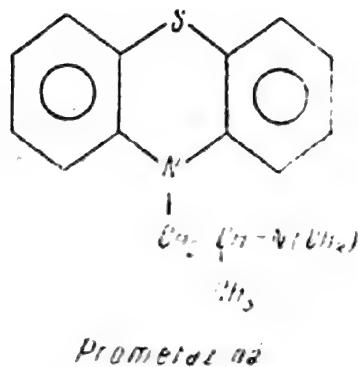
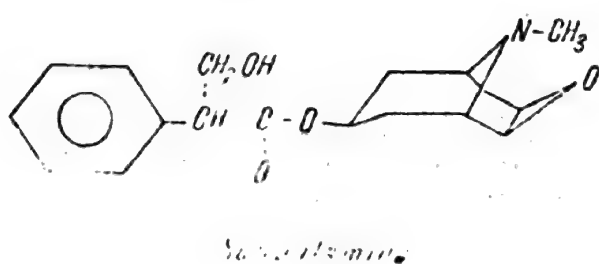
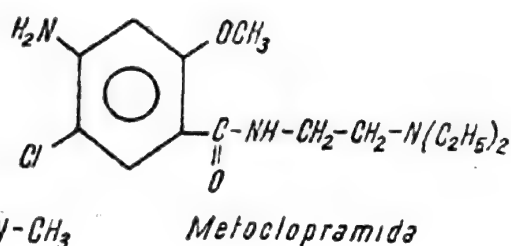
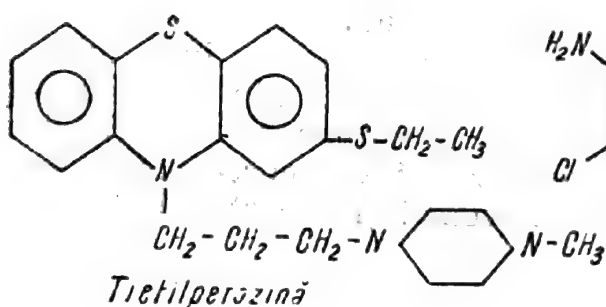
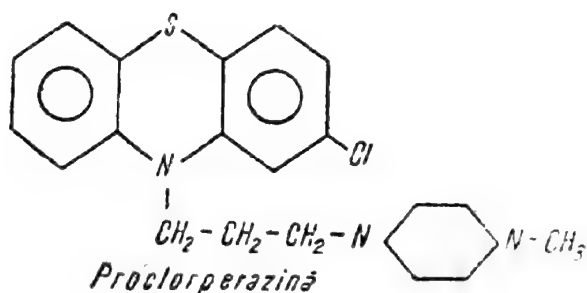
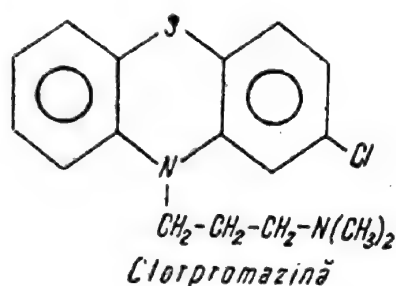


Fig. 73. — Structura chimică a unor medicamente active ca antivomitiv și în răul de mișcare.

**Tietilperazina** (*thiethylperazine, torecan*) este o fenotiazină folosită exclusiv ca antiemetic. Se administrează oral, 10 mg de 3 ori pe zi, în supozitoare, 10 mg de 1—3 ori/zi și în injecții intramusculare, câte 10—20 mg de 1—3 ori/zi.



**Metoclopramida** (*metoclopramide, maxolon, primperan, reglan*), o substanță asemănătoare chimic cu procainamida, are proprietăți antiemetice marcate. Este activă în voma provocată prin iradiație, uremie, gastrită, ulcer, cancer gastric sau intestinal; poate preveni voma post-anestezică și poate reduce sau suprima voma de natură medicamentoasă. Este puțin eficace în răul de mișcare.

Efectul antivomitiv se datorește *deprimării zonei chemoreceptoare declanșatoare* (probabil prin blocare dopaminergică) și unei *acțiuni periferice* — stimulează peristaltismul gastric, relaxează esofagul și sfincterul piloric (probabil prin antagonizarea unor mecanisme dopaminergice inhibitoare ale motilității, la nivelul plexului mienteric).

Efectele motorii ale metoclopramidei sînt utile în diferite stări diskinetice digestive, ca și pentru anumite procedee diagnostice — intubarea duodenului, examenul radiologic gastroduodenal. Ele sînt împiedicate de către atropină și alte medicamente anticolinergice.

Metoclopramida se administrează oral, 5—10 mg de 3 ori/zi. La nevoie se poate injecta intramuscular sau intravenos, în doză de 10 mg.

Ca reacții adverse au fost semnalate spasme musculare (survin la circa 1% din bolnavi, sînt oprite prin injectarea intramusculară de diazepam sau prin antiparkinsoniene anticolinergice, sînt reversibile la oprirea medicației), rar ginecomastie sau lactație (prin eliberarea de prolactină), diaree. La nou-născut, mai ales la prematuri, se poate produce, rareori, methemoglobinemie.

## 22.1.2. ANTIVOMITIVELE ACTIVE ÎN RĂUL DE MIȘCARE

Răul de mișcare se datorește stimulării excesive a aparatului vestibular. Greața și vărsăturile din cadrul acestui sindrom pot fi controlate prin scopolamină și antihistaminice. Eficacitatea este mai mare profilactic decît curativ.

**Scopolamina** sau *hioscina*, alcaloid din *Hyoscyamus niger*, îndeaproape înrudit cu atropina, are *proprietăți anticolinergice* și este un *sedativ psihomotor*.

Administrată oral, 0,1—0,6 mg înainte de expunerea la o mișcare intensă și de scurtă durată, conferă protecție față de vomă într-o proporție de 70—75% (mai mult în cazul persoanelor foarte sensibile la mișcare și în condiții de stres intens). În injecții intramusculare, 0,2 mg odată, este uneori eficace curativ. Efectul favorabil se datorește probabil *interferării unor mecanisme colinergice la nivelul centrilor vestibulari*, a căror excitabilitate este micșorată. Scopolamina nu influențează practic alte tipuri de vomă.

Dozele mici, folosite ocazional în răul de mișcare, sînt în general bine suportate. Scopolamina poate provoca uscăciunea gurii și sedare (mai ales cînd se injectează). Asocierea amfetaminei combate deprimarea centrală și adaugă un plus de beneficiu terapeutic. Ca toate parasimpatoliticele, scopolamina este contraindicată la bolnavii cu glaucom și la cei cu adenom de prostată.

Unele antihistaminice sînt active împotriva greții și vomei din răul de mișcare și de altă natură. Printre acestea sînt: *prometazina* (*promethazine*, *phenegan*, *romergan*), *difenhidramina* (*diphenhydramine*, *benadryl*), folosită mai ales sub formă de *clortofilinat de difenhidramină* (*dramamine*), *feniramina* (*pheniramine*), *ciclizina* (*cyclizine*), *meclozina* (*meclozine*) și *buclizina* (*buclizine*).

Antihistaminicele sînt indicate pentru profilaxia răului de mișcare. De asemenea pot fi utile în tulburările vestibulare din boala Ménière. Pot fi eficace și în vărsăturile de sarcină, ca și în voma produsă de medicamente — mai ales de opioide și anestezice generale. Efectul antivomitiv se exercită la nivelul centrului vomei și al nucleilor vestibulari, implicînd probabil o acțiune *anticolinergică centrală*.

Antihistaminicele sînt bine suportate, putînd fi administrate de repetate ori, în condițiile *expunerii prelungite la mișcări intense*. Ca efecte nedorite sînt frecvente *sedarea* și *somnolența* (mai mult pentru *prometazina* și *difenhidramina*, mai puțin pentru derivații piperazinici — *ciclizina*, *meclozina*, *buclizina*) și unele *tulburări atropinice*, mai ales uscăciunea gurii.

*Prometazina*, antihistaminic cu structură fenotiazinică, se folosește ca antivomitiv și în răul de mișcare, administrîndu-se oral, în doză de 10—25 mg, eventual repetat de 2—3 ori/zi. Poate fi introdusă și în supozitoare, în aceleași doze. La nevoie, se injectează intramuscular, 12,5—25 mg la fiecare 6 ore. Este intens sedativă, ceea ce apare obișnuit ca efect nedorit, dar uneori poate fi avantajos terapeutic.

## 22.2. ANTIDIAREICELE

Diareea — tranzitul intestinal accelerat, cu scaune moi sau apoase frecvente, impune, după caz:

- un *tratament cauzal*, adresat infecției sau afecțiunii care provoacă diareea (boli inflamatorii intestinale, malabsorbție, tireotoxicoză etc.);

- un *tratament patogenic*, de exemplu glucocorticoizii pentru combaterea inflamației mucoasei;

- un *tratament de înlocuire* a pierderilor hidrosaline (soluții de glucoză și electroliți);

- un *tratament simptomatic*.

Medicația antidiareică simptomatică cuprinde substanțe care *micșorează peristaltismul* — opioide și similare, *anticolinergice* — și substanțe care *cresc viscozitatea conținutului intestinal* și au *proprietăți adsorbante* și *protectoare*.

### 22.2.1. OPIOIDELE ȘI ALTE MEDICAMENTE ÎNRUDITE

Opiul și morfina au proprietăți antidiareice și constipante. Morfina *întîrzie progresiunea conținutului gastrointestinal* prin modificarea motilității și inhibarea activității secretorii. Ea produce micșorarea motilității gastrice, cu creșterea tonusului antrului și duodenului proximal, in-

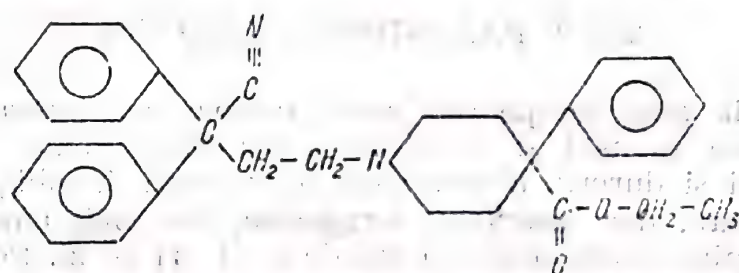


hibarea marcată a mișcărilor peristaltice, cu creșterea tonusului și stimularea contracțiilor segmentare intestinale, creșterea tonusului sfincterului ileocecal și a sfincterului anal, inhibarea reflexului anal de defecație. Secreția biliară și pancreatică sînt diminuate. Aceste acțiuni, care apar la doze mici, inferioare celor analgezice, contribuie la formarea și întărirea scaunului. Se consideră că morfina interferează mecanisme colinergice și necolinergice (mediate de endorfine, serotonină etc.), la nivelul plexului mienteric.

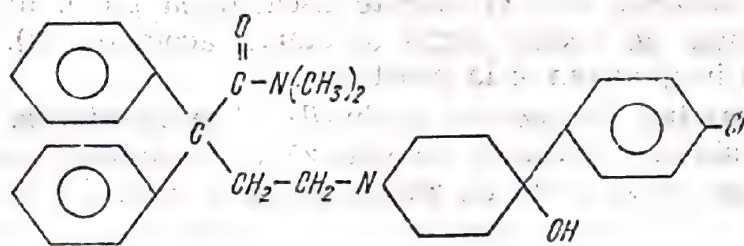
Se folosește ca antidiareic, mai ales sub formă de preparate de opiu. *Tinctura de opiu*, care conține 10 mg morfină la 1 ml sau 56 picături, se administrează în doză de 10—15 picături de 3—4 ori/zi. Este indicată pentru întărirea emisiunilor fecale la bolnavii cu ileostomie sau colostomie, ca și în caz de diaree acută excesivă.

Utilitatea morfinei ca antidiareic este mult limitată de *riscul mare de a dezvolta dependență*. Morfina trebuie evitată la bolnavii cu colită ulceroasă, deoarece poate provoca dilatația toxică a colonului. De asemenea, este contraindicată în prezența subocluziei sau ocluziei intestinale. Utilizarea în diareea acută provocată de *E. coli*, *Salmonella* sau *Shigella* și în colita pseudomembranoasă, asociată antibioticelor cu spectru larg, este riscantă.

Codeina, derivatul metilat al morfinei, are proprietăți asemănătoare acesteia la nivelul tubului digestiv. Este mai avantajoasă ca antidiareic,



*Difenoxilat*



*Loperamidă*

Fig. 74. — Structura chimică a difenoxilatului și loperamidei.

deoarece *riscul de dependență* este mult mai mic. Se utilizează ca medicație simptomatică în diareea acută, doza recomandată fiind de 20—30 mg la fiecare 6 ore. Are aceleași contraindicații ca morfina.

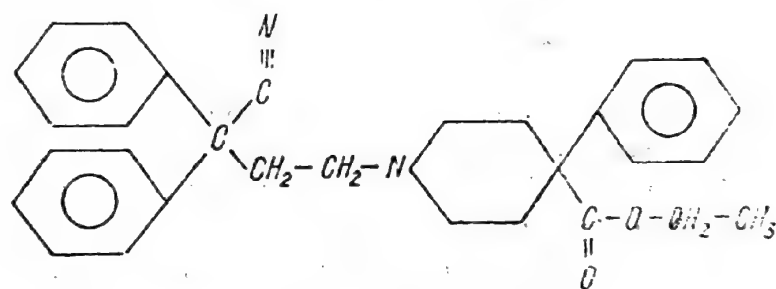
Difenoxilatul (*diphenoxylate*) este un derivat piperidinic înrudit cu petidina (înlocuitor de sinteză al morfinei). Dozele mici — 5 mg de

hibarea marcată a mișcărilor peristaltice, cu creșterea tonusului și stimularea contracțiilor segmentare intestinale, creșterea tonusului sfincterului ileocecal și a sfincterului anal, inhibarea reflexului anal de defecație. Secreția biliară și pancreatică sînt diminuate. Aceste acțiuni, care apar la doze mici, inferioare celor analgezice, contribuie la formarea și întărirea scaunului. Se consideră că morfina interferează mecanisme colinergice și necolinergice (medicate de endorfine, serotonină etc.), la nivelul plexului mienteric.

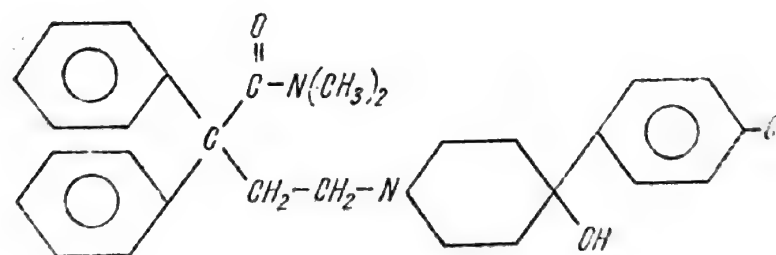
Se folosește ca antidiareic, mai ales sub formă de preparate de opiu. *Tinctura de opiu*, care conține 10 mg morfină la 1 ml sau 56 picături, se administrează în doză de 10—15 picături de 3—4 ori/zi. Este indicată pentru întărirea emisiunilor fecale la bolnavii cu ileostomie sau colostomie, ca și în caz de diaree acută excesivă.

Utilitatea morfinei ca antidiareic este mult limitată de *riscul mare de a dezvolta dependență*. Morfina trebuie evitată la bolnavii cu colită ulcerosă, deoarece poate provoca dilatația toxică a colonului. De asemenea, este contraindicată în prezența subocluziei sau ocluziei intestinale. Utilizarea în diareea acută provocată de *E. coli*, *Salmonella* sau *Shigella* și în colita pseudomembranoasă, asociată antibioticelor cu spectru larg, este riscantă.

**Codeina**, derivatul metilat al morfinei, are proprietăți asemănătoare acestora la nivelul tubului digestiv. Este mai avantajoasă ca antidiareic,



*Difenoxilat*



*Loperamidă*

Fig. 74. — Structura chimică a difenoxilatului și loperamidei.

deoarece *riscul de dependență* este mult mai mic. Se utilizează ca medicație simptomatică în diareea acută, doza recomandată fiind de 20—30 mg la fiecare 6 ore. Are aceleași contraindicații ca morfina.

**Difenoxilatul** (*diphenoxylate*) este un derivat piperidinic înrudit cu petidina (înlocuitor de sinteză al morfinei). Dozele mici — 5 mg de



4 ori/zi — folosite în diaree, *nu dezvoltă practic dependență*. Există preparate — *lomotil, diarsed* — care asociază difenoxilat și atropină.

**Loperamida** (*loperamide, imodium*) este un alt derivat piperidinic de sinteză cu proprietăți antidiareice de tip opioid. Efectul este mai intens și mai prelungit decât pentru difenoxilat. Se consideră că acțiunea este mai selectivă la nivelul tractului gastrointestinal.

Medicamentul se absoarbe incomplet și se elimină în proporție de 80—90% prin scaun; circa 1/3 se metabolizează la nivelul ficatului și se elimină biliar. Concentrația plasmatică este maximă la 4 ore de la administrarea orală, iar timpul de înjumătățire este de 7—14 ore.

Loperamida se administrează oral, în doză inițială de 4 mg, apoi câte 2 mg după fiecare scaun diareic, fără a depăși 16 mg/zi. Dozele recomandate în condiții cronice sînt de 2 mg de 1—3 ori/zi. Este indicată în diareea acută nespecifică, în diareea cronică (funcțională, lezională, consecutivă rezecției intestinale), ca și pentru reducerea eliminărilor la bolnavii cu ileostomie.

Este în general bine suportată. Au fost semnalate distensie și dureri abdominale, greață, vomă, erupții cutanate, dar legătura acestor tulburări cu medicamentul este incertă. Ca și celelalte opioide poate provoca un megacolon toxic la bolnavii cu colită ulceroasă. *Nu dezvoltă practic dependență*.

### 22.2.2. PARASIMPATOLITICELE

**Atropina**, în doze terapeutice mari, *inhibă motilitatea gastrointestinală*, diminuînd tonusul și mișcările peristaltice. Poate fi eficace împotriva diareei și durerii abdominale în colonul iritabil, diverticulite, dizenteria ușoară, dar beneficiul terapeutic este slab cînd diareea este severă. Se administrează oral, 0,5 mg de 3—4 ori pe zi. Pot fi folosite și preparate de *beladonă* — câte 30 mg extract de beladonă sau 30—60 picături tinctură de beladonă de 3—4 ori/zi.

Ca efecte nedorite sînt cunoscute uscăciunea gurii, dificultatea de a urina, tulburările de vedere (prin afectarea acomodăției). Atropina este contraindicată în glaucom și la prostatici.

**Butilscopolamina** (*buscopan, scobutil*) și **propantelina** (*probanthine, neopepulsan*) sînt substituenți de sinteză ai atropinei, care pot fi folosiți în cazuri ușoare și medii de diaree acută și cronică.

### 22.2.3. ANTIDIAREICELE PRIN CREȘTEREA CONSISTENȚEI SCAUNULUI, ACȚIUNE ADSORBANTĂ ȘI PROTECTOARE

**Caolinul**, silicatul de aluminiu hidratat natural, administrat oral, 5—15 g/zi pe nemîncate, poate combate diareea. Efectul a fost pus pe seama proprietății de a *adsorbi toxinele* responsabile de diaree, ca și produșii de fermentație și putrefacție intestinală. De asemenea, pulberea insolubilă *crește consistența scaunului*. Beneficiul terapeutic real în diaree nu a fost stabilit prin studii controlate.

Caolinul poate micșora absorbția altor medicamente, de aceea administrarea nu trebuie făcută simultan. Este contraindicat în afecțiunile stenoizante ale tubului digestiv.

**Cărbunele medicinal** (*carbo medicinalis*) este un cărbune vegetal activat, cu proprietăți adsorbante marcate. Este recomandat, cu eficacitate limitată, pentru combaterea diareei, flatulenței, distensiei abdominale. Dozele utile sînt de 2—8 g/zi (fracționat). Este indicat și pentru tratamentul oral al intoxicațiilor medicamentoase.

**Pectinele** sînt polizaharide obținute din coaja de citrice și pulpa de mere. Formează cu apa o soluție mucilaginoasă protectoare, are proprietăți adsorbante. Intră în compoziția unor preparate medicamentoase antidiareice, dar eficacitatea reală nu a fost precizată.

## 22.3. ANTISPASTICELE

Antispasticele sau spasmoliticele sînt substanțe care împiedică spasmele musculaturii netede. În uzul curent termenul este limitat la medicamentele active față de spasmul musculaturii gastro-intestinale, biliare, a tractului urinar și a aparatului genital feminin.

Antispasticele se împart în 2 grupe farmacodinamice:

— *antispasticele parasimpatolitice, anticolinergice, neurotrope sau atropinice*, care blochează stimulii vegetativi parasimpatici excitomotori, antagonizînd competitiv mediatorul chimic — acetilcolina — la nivelul receptorilor colinergiei muscarinici;

— *antispasticele musculotrope sau papaverinice*, care acționează direct asupra musculaturii netede (fără a implica probabil receptorii specifici).

### 22.3.1. ANTISPASTICELE PARASIMPATOLITICE

Parasimpatoliticele sau anticolinergicele relaxează musculatura netedă la nivelul organelor inervate excitomotor de către parasimpatic.

Efectul relaxant al musculaturii netede este evident la dozele terapeutice mari și se exercită asupra tractului gastrointestinal, tractului biliar și aparatului urinar.

Atropina și celelalte anticolinergice *diminuează tonusul și inhibă peristaltismul stomacului și intestinului*, împiedică hipertonia și hiper-motilitatea provocate de parasimpatomimetice și insulină, micșorează spasmul morfinic. În condiții clinice deprimarea motilității tractului digestiv poate fi utilă pentru combaterea spasmelor gastrice (în ulcer, dischinezii antrale), spasmelor duodenale, a hipertoniiei și peristaltismului intestinului subțire (de natură funcțională sau inflamatorie), a spasmelor colonului (în colonul iritabil). Efectul constipant apare ca nedorit (în afara indicației în diaree). Stenozele mecanice la nivelul tractului gastro-intestinal și megacolonul reprezintă contraindicații.

*Acțiunea antispastică asupra căilor biliare este slabă.* Atropina întîrzie golirea veziculei biliare, indusă de grăsimile alimentare. Spasmul și creșterea presiunii intrabiliare, provocate de morfină, sînt puțin influențate. Motilitatea sfincterului coledocian nu este practic modificată. Anticoli-



nergicele se folosesc în colicile biliare și se asociază opioidelor pentru a le antagoniza efectul spastic, dar eficacitatea terapeutică reală este probabil mică.

Dozele mari de atropină *relaxează musculatura netedă a tractului urinar*. La nivelul ureterului se produce o scădere a tonusului fiziologic și diminuarea amplitudinilor contracțiilor; de asemenea pot fi atenuate spasmele medicamentoase. Eficacitatea terapeutică în colicile ureterale este slabă. Parasimpatoliticele se asociază obișnuit cu opioidele, când acestea se injectează pentru a liniști durerea.

Anticolinergicele *relaxează fundul vezicii urinare și îi măresc capacitatea, favorizând în același timp contracția sfincterului vezical*. Aceste efecte explică indicațiile în enurezisul infantil, paraplegia spastică și stările de hipertonie vezicală; beneficiul terapeutic este însă incert. Adenomul de prostată reprezintă o contraindicație pentru substanțele atropinice, acestea favorizând retenția de urină. Musculatura uterină nu este practic influențată.

În afara efectului antispastic, anticolinergicele provoacă numeroase alte efecte, utile terapeutic, sau care apar ca reacții adverse. Printre acestea sînt:

- *inhibarea secreției salivare*, care se manifestă prin uscăciunea gurii, uneori neplăcută pentru bolnavi;
- *inhibarea secreției gastrice*, utilă în tratamentul ulcerului;
- *bronhodilatație și inhibarea secreției traheobronșice*; *ipratropiul*, un anticolinergic de sinteză, este folosit în astmul bronșic pentru efectul bronhodilatator; atropina este indicată în preanestezie, atunci cînd anestezicul provoacă hipersecreție traheobronșică;
- *stimularea inimii* prin micșorarea influențelor vagale cardioinhibatorii; atropina poate fi utilă pentru profilaxia reflexelor cardioinhibatorii din cursul anesteziei și intervențiilor chirurgicale, ca și în caz de reflex sino-carotidian hiperactiv, pentru combaterea bradicardiei prin supradozarea digitalicelor, pentru reducerea blocului atrioventricular, cînd inhibarea conducerii este de natură vagală; atropina (și alte colinergice) este contraindicată, sau trebuie folosită cu prudență, în boala arterială coronariană, deoarece crește consumul de oxigen al miocardului; de asemenea este contraindicată în tahiaritmii;
- *midriază, cicloplegie și creșterea presiunii intraoculare*; efectul midriatic este util pentru examenul fundului de ochi (se folosește mai ales homatropina) și pentru tratamentul iritelor; cicloplegia este necesară pentru determinarea indicelui de refracție al cristalinului la astigmatici; atît midriaza cît și cicloplegia pot fi cauză de tulburări de vedere (prin deficit de acomodare și adaptare), fotofobie, cefalee; creșterea presiunii intraoculare contraindică toate anticolinergicele, administrate local sau sistemic, la bolnavii cu glaucom.

Pentru efectul antispastic se folosesc: atropina, derivați de atropină și scopolamină (alcaloizii înrudiți cu atropina), ca și compuși de sinteză cu structură aminică sau derivați cuaternari de amoniu. *Compușii cu structură aminică* au proprietăți antispastice prin mecanism parasimpatic, la care se adaugă, pentru unii, și o acțiune relaxantă directă a mușchilor netezi. Moleculele, liposolubile, trec ușor prin membrane, aminele avînd o bună disponibilitate pentru absorbție, atunci cînd se adminis-

trează oral. *Compușii cuaternari de amoniu* au atât acțiune anticolinergică periferică, cât și acțiune ganglioplegică la nivelul plexului intramural gastrointestinal, fiind considerați mai selectiv activi ca antispastice și antisecretorii digestive. Nu au acțiuni nervoase centrale. Absorbția după administrarea orală este incompletă și inegală. În dozele terapeutice obișnuite sînt mai bine suportați decît atropina.

**Atropina**, alcaloid natural din beladonă, cu structură aminică, este un parasimpatolitic activ și neselectiv. Durata efectelor sistemice este de 3—5 ore. Se absoarbe bine din intestin. Provoacă relativ frecvent efecte nedorite — uscăciunea gurii, tulburări de vedere, dificultate în urinare, constipație — la dozele mari utile pentru efectul relaxant și antispastic. În situațiile acute — de exemplu în colici — se injectează subcutanat 0,5—1 mg atropină sulfat (0,5—1 ml din soluție 1‰, oficială). În rest se administrează obișnuit oral, în doză de 0,3—1 mg de 3—4 ori/zi. Se poate folosi și sub formă de *preparate de beladonă*. O doză de aproximativ 0,3 mg atropină este conținută în: 100 mg pulbere de beladonă, 20 mg extract de beladonă și 1 ml sau 57 picături de tinctură de beladonă.

**Butilscolopamina** (*scopolamine butyl bromide*, *buscopan*, *scobutil*) este un derivat cuaternar de amoniu al scopolaminei. Are efecte periferice asemănătoare atropinei și este lipsită de acțiunea sedativă marcată a scopolaminei. Se folosește sub formă de bromură, fiind indicată în afecțiunile spastice gastrointestinale și în dismenoreea spastică. Administrată

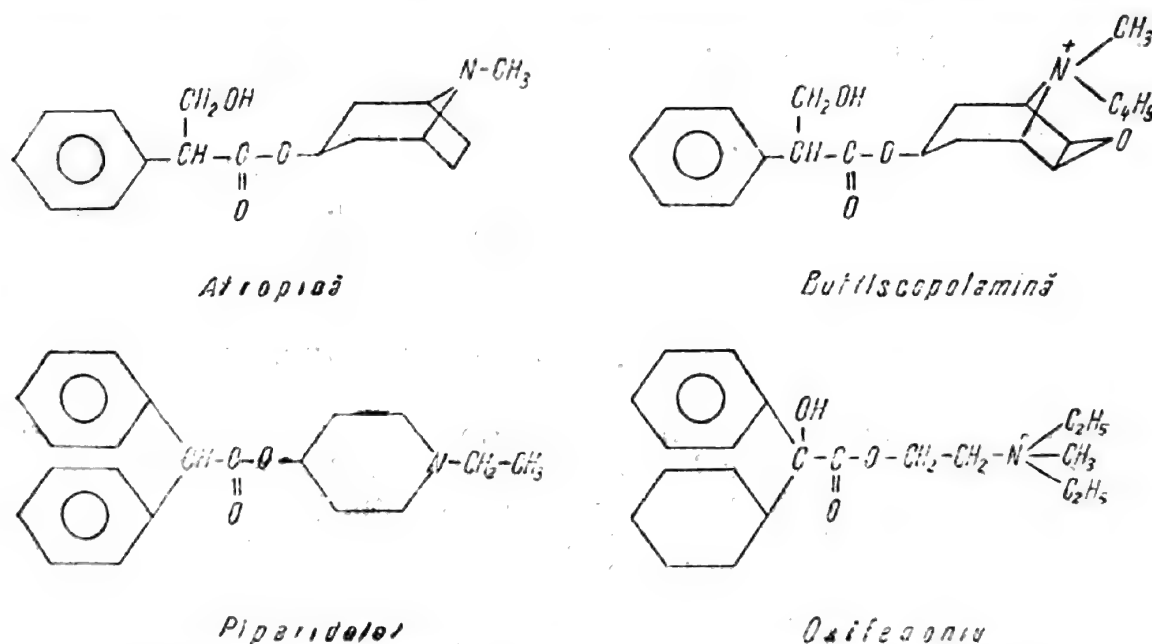


Fig. 75. — Structura chimică a unor antispastice parasimpatolitice.

oral, 10—20 mg de 4 ori/zi, este puțin eficace, deoarece se absoarbe în proporție mică. Eficacitatea este mare pentru injecțiile intramusculare sau intravenoase — se introduc câte 20 mg odată. Preparatul *scobutil compus* asociază într-o fiolă 20 mg butilscolopamină bromură și 2,5 g noramidopirină metansulfonat.



trează oral. Compușii cuaternari de amoniu au atit acțiune anticolinergică periferică, cît și acțiune ganglioplegică la nivelul plexului intramural gastrointestinal, fiind considerați mai selectiv activi ca antispastice și antisecretorii digestive. Nu au acțiuni nervoase centrale. Absorbția după administrarea orală este incompletă și inegală. În dozele terapeutice obișnuite sint mai bine suportați decît atropina.

Atropina, alcaloid natural din beladonă, cu structură aminică, este un parasimpatolitic activ și neselectiv. Durata efectelor sistemice este de 3—5 ore. Se absoarbe bine din intestin. Provoacă relativ frecvent efecte nedorite — uscăciunea gurii, tulburări de vedere, dificultate în urinare, constipație — la dozele mari utile pentru efectul relaxant și antispastic. În situațiile acute — de exemplu în colici — se injectează subcutanat 0,5—1 mg atropină sulfat (0,5—1 ml din soluție 1‰, oficială). În rest se administrează obișnuit oral, în doză de 0,3—1 mg de 3—4 ori/zi. Se poate folosi și sub formă de preparate de beladonă. O doză de aproximativ 0,3 mg atropină este conținută în: 100 mg pulbere de beladonă, 20 mg extract de beladonă și 1 ml sau 57 picături de tinctură de beladonă.

Butilscolopamina (scopolamine butyl bromide, buscopan, scobutil) este un derivat cuaternar de amoniu al scopolaminei. Are efecte periferice asemănătoare atropinei și este lipsită de acțiunea sedativă marcată a scopolaminei. Se folosește sub formă de bromură, fiind indicată în afecțiunile spastice gastrointestinale și în dismenoreea spastică. Administrată

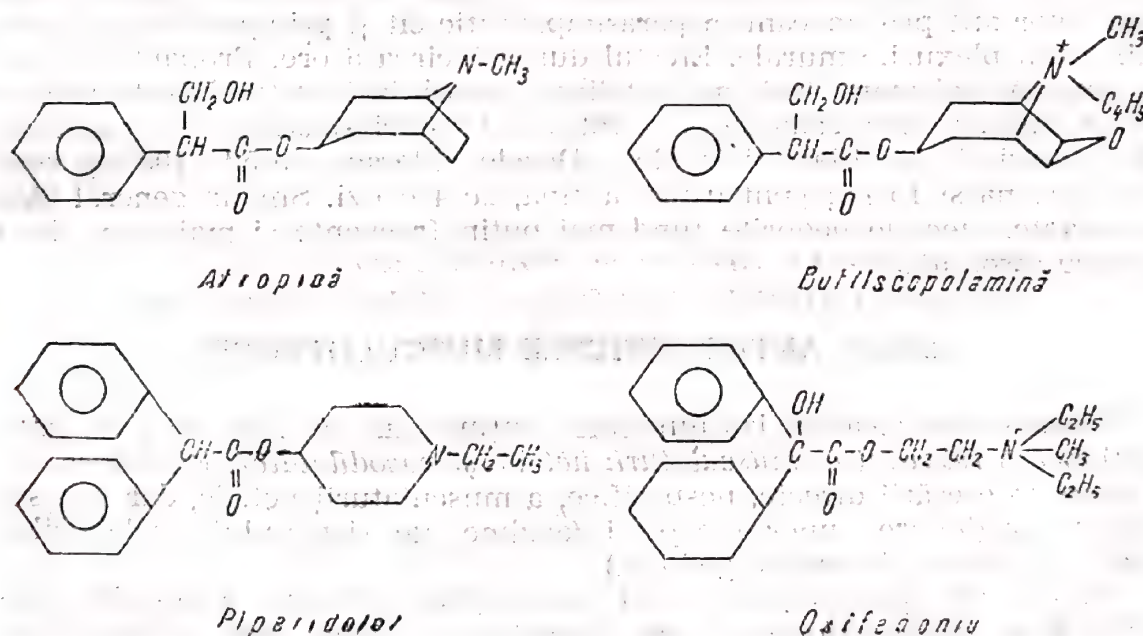


Fig. 75. — Structura chimică a unor antispastice parasimpatolitice.

oral, 10—20 mg de 4 ori/zi, este puțin eficace, deoarece se absoarbe în proporție mică. Eficacitatea este mare pentru injecțiile intramusculare sau intravenoase — se introduc cîte 20 mg odată. Preparatul scobutil compus asociază într-o fiolă 20 mg butilscolopamină bromură și 2,5 g noramidopirină metansulfonat.

**Metilscopolamina** (*scopolamin methyl bromide, methscopolamine bromide, holopon, pamine*) are proprietăți asemănătoare butilscopolaminei, dar efectele sînt mai durabile — 8 ore. Absorbția digestivă este limitată. Se administrează oral, 2,5 mg de 3 ori/zi, fiind indicată în afecțiunile spastice digestive.

**Piperidolatul** (*piperidolate, dactil*) este un compus de sinteză cu structură aminică. Are proprietăți anticolinergice și anestezice locale. Potența este mică în comparație cu atropina. Influențează mai mult motilitatea decît secrețiile digestive. Durata efectului este de circa 4 ore. Se administrează oral (absorbția este bună), 50 mg de 4 ori/zi. Este relativ bine suportat.

**Dicloverina** (*dicycloverine, diciclomine, bentyl*), alt compus sintetic cu structură aminică, are proprietăți antispastice, anticolinergice și musculotrope; de asemenea este anestezic local. Se administrează oral, 10—20 mg de 3—4 ori/zi, fiind indicată ca antispastic digestiv. Opiniile privind eficacitatea terapeutică sînt împărțite. Este în general bine suportată.

**Oxifenoniul** (*oxyphenonium bromide, antrenyl, helkamon*) este un compus cuaternar de amoniu obținut prin sinteză. Are proprietăți anticolinergice periferice și ganglioplegice. Efectul durează 5—6 ore. Se administrează oral, 5—10 mg de 4 ori/zi, fiind indicat în stările spastice ale tractului gastrointestinal, biliar și urogenital.

**Metantelina** (*methantheline bromide, banthine, pepulsan*) și **propan-telina** (*propantheline bromide, probanthine, neopepulsan*) sînt compuși cuaternari de amoniu sintetici, înrudiți chimic. Au efect antispastic și antisecretor atît prin mecanism parasimpatolitic cît și prin paralizia ganglionilor din plexurile murale. Efectul durează circa 6 ore. Propan-telina are o potență mai mare decît metantelina. Absorbția intestinală este incompletă. Ambele medicamente sînt folosite în stări spastice ale aparatului digestiv și căilor biliare și în ulcer. Dozele utile sînt de 50—100 mg pentru bantină și 15 mg pentru probantină, de 4 ori/zi. Sînt în general bine suportate, efectele nedorite fiind mai puțin frecvente și mai slabe decît pentru atropină.

### 22.3.2. ANTISPASTICELE MUSCULOTROPE

**Papaverina**, alcaloid izochinolinic conținut în cantități mici în opiu, acționează *relaxant al musculaturii netede și vasodilatator*. Efectul se datorește interesării directe, nespecifice, a musculaturii netede, dar nu este exclusă acționarea unor receptori (enzime ale sistemului nucleotizilor ciclici, receptori dopaminergici etc.).

Eficacitatea papaverinei ca antispastic și vasodilatator este slabă. Este folosită pentru combaterea stărilor spastice și colicilor intestinale, biliare, ureterale și în dismenoree, dar beneficiul terapeutic nu a putut fi demonstrat prin studii controlate.

Papaverina se administrează oral, doza obișnuită fiind de 100 mg de 3—5 ori/zi. Există și preparate retard, dar disponibilitatea pentru absorbție a medicamentului conținut în acestea este uneori necorespunzătoare. În situațiile acute se injectează intramuscular 40 mg, repetind eventual de 2—3 ori/zi; la nevoie, aceleași doze pot fi introduse în perfuzie intravenoasă.



Ca reacții adverse, au fost semnalate congestia feței, tahicardie, somnolență, tulburări gastrointestinale, creșterea transaminazelor și fosfatazei alcaline în plasmă. *Injecția intravenoasă directă poate provoca aritmii și bloc*, chiar accidente mortale (rareori). Hipertensiunea intracraniană și blocul atrioventricular reprezintă contraindicații. Glaucomul și adenomul de prostată impun prudență.

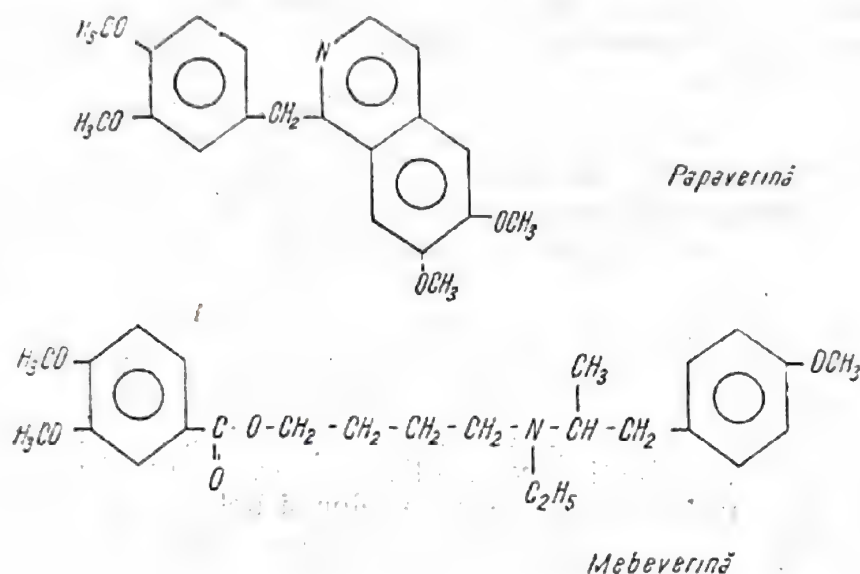


Fig. 76. — Structura chimică a papaverinei și mebeverinei.

**Mebeverina** (*mebeverine, dusfatal, duspatalin*) este un antispastic musculotrop de sinteză, recomandat mai ales în colonul iritabil și colonopatiile funcționale. Se administrează oral, câte 100 mg de 4 ori/zi. Este bine suportat.

## 22.4. SUBSTANȚELE FOLOSITE PENTRU COMBATAREA FLATULENȚEI ȘI A STĂRILOR DE ATONIE GASTRICĂ ȘI INTESTINALĂ

### 22.4.1. ANTIFLATULENTELE

**Dimeticona** (*dimeticone, polisilane, simethicone, ceolat, mylicon, sili-gaz*), un polimer al dimetilsiloxanului, are proprietăți antispumante, ușurând eliminarea gazelor din stomac și intestin. Este indicată pentru combaterea flatulenței și a distensiei gazoase postoperatorii. Eficacitatea terapeutică nu a fost verificată prin studii controlate, riguroase. Se administrează oral, 250—500 mg înaintea meselor și la nevoie. Provoacă uneori constipație.

**Cărbunele medicinal**, recomandat în doze de 2—8 g/zi pentru combaterea flatulenței, este puțin eficace, puterea de adsorbție a gazelor în mediul lichid intestinal fiind redusă.

**Carminativele** sînt preparate care favorizează eliminarea gazelor din tubul digestiv, atenuînd sau înlăturînd neplăcerea care însoțește distensia

stomacului sau intestinului. Efectul se datorește probabil unei acțiuni iritante slabe la nivelul mucoasei, care provoacă o ușoară stimulare a motilității și relaxarea sfincterelor. Se folosesc: anasonul (*fructus anisi*), scorțișoara (*cortex Cinnamomi*), ghimberul (*rhizoma Singiberi*), isma (*folium Menthae*), mărarul (*Anethum*), coriandrul (*pulvis Coriandri*), cuișoarele (*Caryophyllum*), nucșoara (*Myristica*) etc., în diferite preparate și forme farmaceutice — oleuri volatile, emulsii, soluții apoase, siropuri, tincturi etc. Soluțiile alcoolice de eter și cloroform au de asemenea proprietăți carminative.

#### 22.4.2. STIMULANTELE MOTILITĂȚII GASTROINTESTINALE FOLOSITE ÎN STĂRILE DE ATONIE ȘI ÎN ILEUSUL PARALITIC

Atonia gastrică, pareza intestinală postoperatorie, ileusul paralytic sînt fenomene reflexe datorite iritației peritoneale. Anticolinergicele, ganglioplegicele, opioidele, fenotiazinele neuroleptice, antidepresivele triciclice pot de asemenea opri motilitatea intestinală. Staza, gazele formate, distensia consecutivă, pot activa reflexul inhibitor, agravînd situația. Tratatul constă în intubație, drenajul gazelor și lichidului și administrarea de medicamente stimulante ale motilității: *parasimpatomimetice*, de felul neostigminei și betanecolului sau o peptidă sintetică — ceruletida, cu acțiuni *hormonale* asemănătoare colecistokininei.

**Neostigmina** (*neostigmine*, *miostin*, *prostigmine*) este o *substanță colinergică* cu acțiuni muscarinice și nicotinică, datorite, în mare parte *blocării reversibile a colinesterazelor*.

Neostigmina are o acțiune marcată de *stimulare a motilității tractului digestiv*: crește motilitatea porțiunii inferioare a esofagului și motilitatea gastrică, mărește tonusul și stimulează mișcările propulsive ale intestinului subțire și colonului. De asemenea crește secreția acidă a stomacului. Aceste efecte se exercită prin intermediul acetilcolinei, la nivelul plexului Auerbach și al sinapselor colinergice terminale.

Stimularea motilității gastrointestinale este utilă în caz de distensie abdominală (de cauză medicală sau chirurgicală), ca și în ileusul paralytic postoperator, condiții în care se injectează subcutanat sau intravenos lent 0,25—0,50 mg neostigmină metilsulfat, repetînd la nevoie după 4—5 ore. Activitatea peristaltică începe obișnuit la 20 minute după injectare. Administrarea se poate face și în perfuzie intravenoasă, 0,50 mg la 1 000 ml soluție salină izotonă. Se recomandă introducerea unui tub rectal pentru ușurarea eliminării gazelor, eventual o clismă mică evacuatoare. Medicamentul nu este eficient în atonia gastrică după vagotomie bilaterală, situație în care blocarea colinesterazei rămîne fără efect în teritoriul denervat.

Neostigmina *contractă mușchiul detrusor al vezicii urinare* și crește presiunea intravezicală; în același timp favorizează relaxarea trigonului și a sfincterului extern, ușurînd evacuarea urinii. Este indicată în atonia vezicală postoperatorie.

O altă acțiune constă în *stimularea musculaturii striate* prin acționarea receptorilor nicotinici de pe placa terminală motorie, de către acetil-



colina protejată de inactivare. Acțiunea stimulantă motorie este utilă în miastenia gravă (unde eficacitatea are chiar valoare diagnostică) și în intoxicația prin curarizante antidepolarizante (tubocurarină, galamină, pancuroniu).

Neostigmina are molecula polară (este un compus cuaternar de amoniu), trecînd greu prin membrane. Absorbția digestivă este slabă — eficacitatea este limitată cînd se administrează oral, chiar în doze mari (15—30 mg). În organism este metabolizată de colinesteraza din plasmă și ficat; timpul de înjumătățire este de circa 1,3 ore.

Efectele nedorite apar cînd dozele folosite sînt prea mari. Se pot produce hipersalivație, greață, vomă, diaree, colici abdominale, hipersecreție bronșică, sudorație (care sînt efecte muscarinice), crampe, fasciculații și slăbiciune musculară (efecte nicotinice). Apariția de asemenea tulburări impune micșorarea dozei, eventual injectarea subcutanată de atropină 0,25—0,5 mg (antagonizează efectele muscarinice).

Neostigmina este contraindicată în astm, boala Parkinson și în prezența obstrucției mecanice a tractului digestiv sau căilor urinare. Trebuie evitată, în măsura posibilului, la femeia însărcinată (deși mic, există un risc teratogen, iar stimularea motilității uterine poate fi dăunătoare).

**Betanecolul** (*bethanecol, urecholine*), carbamil-beta-metilcolina, este un derivat de colină cu acțiuni predominant *muscarinice* (acționează direct asupra receptorilor colinergici de pe membranele celulelor efectoare inervate de parasimpatic). Efectele sînt mai evidente la nivelul *musculaturii netede a tubului digestiv și căilor urinare*. Durata de acțiune este relativ prelungită (în comparație cu acetilcolina), deoarece molecula este rezistentă la colinesterază.

Betanecolul este indicat pentru combaterea atoniei gastrice și distensiei abdominale postoperatorii, a atoniei gastrice după bivagotomie, a retenției urinare (funcționale) postoperatorii și postpartum, a atoniei neurogene a vezicii urinare. Se injectează subcutanat (nu intramuscular) 2,5 mg, repetînd la intervale de 15—30 minute, după nevoie, pînă la cel mult 4 doze. Se poate administra pe cale orală (este mai puțin activ), 10—15 mg de 3—4 ori/zi.

Reacțiile adverse sînt relativ frecvente: neplăcere abdominală, congestia feței, sudorație și, la dozele mari, stare de rău, cefalee, senzație de căldură, colici, diaree, dispnee, hipotensiune (se injectează subcutanat 0,5 mg atropină). Hipertiroidismul, sarcina, ulcerul, astmul bronșic, bradicardia și hipotensiunea, boala coronariană, epilepsia și parkinsonismul reprezintă contraindicații. Betanecolul nu trebuie administrat în prezența obstrucției mecanice a tractului digestiv sau a căilor urinare, ca și după anumite intervenții chirurgicale pe tractul digestiv (anastomoze, rezecții gastrointestinale) sau după intervenții recente pe vezica urinară.

**Carbacolul** (*carbachol, carbacholine, doryl, vasoperif*), carbamilcolina, are proprietăți asemănătoare betanecolului, dar reacțiile adverse sînt mai importante. Indicațiile și contraindicațiile sînt aceleași. Se administrează oral 1,4 mg, sau în injecții subcutanate 0,125—0,25 mg, repetînd, după nevoie, pînă la cel mult 3 doze pe zi.

**Ceruletida** (*ceruletide, caerulein, takus*) este o decapeptidă de sinteză înrudită chimic și farmacodinamic cu colecistokinina; poate fi considerată ca făcînd parte din familia hormonilor gastrointestinali. Are acțiune

*stimulantă rapidă și intensă asupra motilității intestinale* (cu excepția duodenului), inițiind și măbind activitatea peristaltică. Este indicată în ileusul paralic postoperator. Se introduce în perfuzie intravenoasă 0,1 mcg/kg și oră (timp de 60—90 minute); de asemenea este eficace pentru combaterea atoniei gastrointestinale postoperatorii — se injectează intramuscular 0,3 mcg/kg.

Alte acțiuni utile sînt: *acțiunea colecistokinetică*, utilă în cadrul examenului radiologic al veziculei și căilor biliare; *stimularea secreției pancreatice exocrine*, folosită pentru testarea funcției pancreasului.

Ca reacții adverse au fost semnalate, în ordinea descrescîndă a frecvenței: greață și vomă (la 1—1,4% din bolnavi), tahicardie, dureri epigastrice și abdominale, slăbiciune, sudorație, hipotensiune cîteodată ortostatică. Ileusul mecanic, litiaza coledociană obstructivă, pancreatita acută, șocul, bolile cardiovasculare severe, reprezintă contraindicații. Medicamentul trebuie evitat în primul trimestru de sarcină.

## CITEVA PREPARATE MEDICAMENTOASE ROMĂNEȘTI

### ANTIVOMITIVE

**Bromhidrat de scopolamină** — *fiole* a 1 ml soluție apoasă injectabilă, conținînd scopolamină bromhidr. 0,25 mg (cutie cu 100 bucăți).

**Clordelazin** — *drajeuri* conținînd clorpromazină maleat 25 mg (flacon cu 50 bucăți).

**Emetiral** — *drajeuri* conținînd proclorperazină dimaleat 5 mg (flacon cu 20 bucăți); *supozitoare* conținînd proclorperazină dimaleat 5 mg sau 25 mg (cutie cu 6 bucăți).

**Feniramin** — *comprimate* conținînd feniramină p-aminosalicilică 50 mg sau 100 mg (cutie cu 20 bucăți); *fiole* a 2 ml soluție apoasă injectabilă conținînd feniramină p-aminosalicilică 50 mg (cutie cu 5 bucăți).

**Lauronil** — *comprimate* conținînd scopolamină bromhidr. 0,6 mg și fenobarbital 100 mg (tub cu 20 bucăți).

**Romergan** — *drajeuri* conținînd prometazină maleat 30 mg (flacon cu 20 bucăți); *fiole* a 2 ml soluție apoasă injectabilă conținînd prometazină hcl. 5 mg (cutie cu 5 bucăți); *sirop* pentru adulți conținînd prometazină maleat 124 mg, acid ascorbic 500 mg și efedrină hcl. 100 mg/100 g (flacon cu 125 ml); *sirop* pentru copii conținînd prometazină maleat 124 mg și acid ascorbic 500 mg/100 g (flacon cu 125 ml).

**Torecan** — *drajeuri* conținînd tietilperazină maleat 10,8 mg, corespunzător la 6,5 mg tietilperazină bază (flacon cu 50 bucăți); *fiole* a 1 ml soluție injectabilă conținînd tietilperazină maleat 10,8 mg (cutie cu 5 bucăți).

### ANTIDIAREICE, ANTISPASTICE, ANTIFLATULENTE

**Carbo medicinalis** — *comprimate* conținînd cărbune medicinal 0,5 g (cutie cu 100 bucăți).

**Codenal** — *comprimate* conținînd codeină 15,5 mg și fenobarbital 8,5 mg (flacon cu 10 bucăți).

**Fobenal** — *comprimate* conținînd alcaloizi totali din rădăcina de beladonă 0,25 mg și fenobarbital 30 mg (tub cu 20 bucăți).



**Foladon** — comprimate conținând alcaloizi totali din rădăcina de beladonă 0,25 mg (tub cu 20 bucăți).

**Lizadon** — comprimate conținând papaverină hcl. 40 mg, atropină sulf. 0,4 mg, fenobarbital 30 mg și aminofenazonă 150 mg (flacon cu 20 bucăți); supozitoare conținând papaverină hcl. 30 mg, atropină sulf. 0,3 mg și fenobarbital 20 mg (cutie cu 3 bucăți).

**Papaverină** — comprimate conținând papaverină hcl. 100 mg (flacon cu 30 bucăți); fiole a 1 ml sau 2 ml soluție injectabilă conținând papaverină hcl. 40 mg, respectiv 20 mg (cutie cu 10 bucăți).

**Scobutil** — comprimate conținând butilscopolamină bromură 10 mg (flacon cu 20 bucăți); supozitoare conținând butilscopolamină bromură 10 mg sau 7,5 mg (cutie cu 5 bucăți); fiole a 1 ml soluție apoasă injectabilă conținând butilscopolamină bromură 10 mg (cutie cu 10 bucăți).

**Scobutil compus** — fiole a 5 ml soluție injectabilă conținând butilscopolamină bromură 20 mg și noramidopirină metansulfonat de sodiu 2,5 g (cutie cu 5 bucăți); supozitoare conținând butilscopolamină bromură 10 mg și noramidopirină metansulfonat de sodiu 1 g (cutie cu 6 bucăți).

**Sulfat de atropină** — fiole a 1 ml soluție apoasă injectabilă conținând atropină sulfat 1 mg (soluție 1‰) sau 0,25 mg (soluție 0,25‰) (cutie cu 10 bucăți).

**Tarbedol** — granule instant conținând extract vegetal de *Herba Centauri*, *Radix Paraxaci*, *Flores Calendulae*, *Radix Synphiti*, *Flores Millefolii*, *Herba Cnici Benedicti*, *Herba Menthae*, *Fructus Carvi* (flacon cu 32 g).

#### STIMULANTE ALE MOTILITĂȚII GASTROINTESTINALE

**Miostin** — comprimate conținând neostigmină bromură 15 mg (flacon cu 20 bucăți); fiole a 1 ml sau 5 ml soluție apoasă injectabilă conținând neostigmină metilsulfat 0,5 mg/ml (cutie cu 10, respectiv 5 bucăți).

**Vasoperif** — fiole a 1 ml soluție apoasă injectabilă conținând carbacol clorură 0,25 mg (cutie cu 5 bucăți).

#### BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

BENNETT A. — Pharmacology of colonic muscle (in Symposium on colonic function), *Gut*, 1975, 16, p. 307; BENNETT A., WHITNEY W. A. — Pharmacological study on the motility of human gastrointestinal tract, *Gut* 1976, 17, 307; GALAMBOS J. T., HERSCHE T., SCHONDER S., WENGER J. — Loperamide, *Gastroenterology*, 1976, 70, p. 1026; GHEORGHIESCU B., REBEDEA D. — Intestinul subțire — Fiziopatologie, clinică, tratament, Ed. medicală, București, 1975; HAAS W., RUEFF F. L. — Caerulein in the therapy of the post-operative atony and the paralytic ileus, *Therapiewoche*, 1978, 28, p. 8939; HOLTON P. (red) — Pharmacology of gastrointestinal motility and secretion, International encyclopedia of pharmacology and therapeutics, Pergamon Press, Oxford, 1973; JOHNSON L. R. — Gastrointestinal hormones and their functions, *Ann. Rev. Physiol.*, 1977, 39, p. 135; MONTERO F., LOGANGA M., GARCIA A. — Usefulness of caerulein in the treatment of postoperative atonia, *J. Inter. Med. Res.*, 1980, 8, 1, p. 98; PIETRUSKO R. G. — Diarrhea: treatment, *Am. J. Hosp. Pharmacy*, 1979, 36, p. 757; STANCIU C., BENNETT J. R. — Metoclopramide in gastroesophageal reflux, *Gut*, 1973, 14, p. 275; STANESCU D., PERCEK A. — De l'utilité de l'épreuve pharmacologique au metoclopramide dans l'exploration radiologique de tract digestif, *J. Med. Chir. (Paris)* 141, p. 679; STERNON J., BARBIER P. — Le praticien devant le choix d'une antispasmodique en pathologie digestive, *Ars Med.*, 1977, 32, 6, p. 569.

## 23. LAXATIVELE ȘI PURGATIVELE

Laxativele și purgativele sînt medicamente care favorizează eliminarea scaunului. Sub influența laxativelor scaunul eliminat este moale și format, sub influența purgativelor scaunele sînt multiple, de consistență lichidă sau semilichidă.

Laxativele și purgativele grăbesc tranzitul intestinal și/sau măresc conținutul în apă al materiilor fecale. Efectul se datorește:

- stimulării directe a motilității intestinale;
- creșterii difuziunii și secreției active a apei și electroliților în lumenul intestinal;
- reținerii apei în intestin prin forțe hidrofile sau osmotice;
- înmuierii directe a scaunului.

Pentru anumite molecule este posibilă și intervenția unor hormoni ai tractului digestiv — de exemplu colecistokinina.

Laxativele și purgativele au indicații limitate. Ele pot fi folosite în constipația funcțională, dar numai ca o suplimentare a recomandărilor igienodietetice (exerciții fizice, dietă bogată în lichide, fibre și alimente laxative), atunci cînd acestea singure nu sînt suficiente. Ele sînt uneori necesare, pentru a evita efortul de defecație, la bolnavii cu hernie, la cei cu boli cardiovasculare, în prezența hemoroizilor, fisurilor și altor afecțiuni anorectale. Golirea colonului sau a întregului intestin printr-un purgativ se recomandă înaintea unor intervenții chirurgicale la acest nivel, ca și pentru pregătirea examenului radiologic al tubului digestiv sau al altor organe abdominale și a examenelor proctologice. De asemenea, administrarea purgativelor poate fi utilă în unele intoxicații alimentare sau medicamentoase, ca și după unele antihelmintice (pentru a ușura eliminarea viermilor intestinali). Folosirea diferitelor tipuri de purgative se face diferențiat, pentru una sau alta din aceste indicații.

Purgativele sînt întrebuințate mult și abuziv în afara recomandărilor medicale, datorită opiniei greșite că scaunul zilnic este obligatoriu. Autoadministrarea repetată, fără discernămint, poate accentua constipația, deoarece golirea colonului nu mai permite stimularea peristaltismului de către conținutul intestinal; aceasta favorizează, în continuare, abuzul de



purgative. Utilizarea îndelungată poate duce la pierderi de apă și electroliți, sau de vitamine și poate provoca fenomene de colită, uneori severă — „boala laxativelor“. Purgativele sînt contraindicate la bolnavii cu apendicită și, în general, în prezența durerilor abdominale, deoarece pot provoca accidente grave (de exemplu ruperea apendicelui). Obstacolele la nivelul intestinului reprezintă o altă contraindicație importantă.

### 23.1. LAXATIVELE DE VOLUM

În această grupă sînt cuprinse *fibrelle vegetale nedigerabile* și *coloizi hidrofili* cu structură polizaharidică, care cresc volumul conținutului colonului, stimulînd consecutiv peristaltismul. Înmuiera scaunului se produce după 1—3 zile de tratament.

Laxativele de volum sînt recomandate pentru combaterea constipației funcționale, fiind de ales la bolnavii cu anorexie și la cei la care obiceiurile sau restricțiile alimentare nu permit realizarea unui conținut intestinal care să susțină peristaltismul fiziologic.

Laxativele de volum sînt *lipsite de toxicitate* locală sau sistemică (nu se absorb). Dozele mari pot provoca flatulență. În prezența ulceratiilor intestinale sau a unor obstacole organice se pot produce accidente obstructive. Ingestia de preparate uscate, fără apă, poate fi cauză de obstrucție esofagiană acută, mai ales cînd bolnavii prezintă tulburări de deglutiție.

O serie de alimente — pîinea integrală, mămăliga cu mălai necernut, tărîțele, legumele frunze, fructele (îndeosebi prunele, smochinele și curmalele) au efect laxativ de volum.

**Metilceluloza** și **carboximetilceluloza sodică** sînt polizaharide simple obținute prin semisinteză, similare fibrelor vegetale, care acționează ca laxative de volum. Se folosesc polimerii cu viscozitate medie sau mare. Doza recomandată este de 0,5—2 g de 2—3 ori/zi (împreună cu apă).

**Agarul sau geloza**, o polizaharidă obținută din diferite specii de *Gelidium* și alte alge marine, formează cu apa un mucilagiu care mărește conținutul intestinal. Se administrează în doză de 4—16 g/zi.

**Semințele de Psyllium** (*semen Psyllii*) și **semințele de in** (*semen Linii*) conțin polizaharide complexe, mucilaginoase, care se umflă cu apa. Există și preparate de mucilagii ca atare, obținute din aceste semințe.

### 23.2. PURGATIVELE SALINE (PURGATIVE OSMOTICE)

Diferite săruri, administrate oral, au efect purgativ sau laxativ, în funcție de doză. Ele se absorb în mică măsură, *reținînd apa în intestin prin osmoză*. Rezultă un conținut intestinal lichid, de volum crescut, ceea ce determină secundar creșterea peristaltismului. Dozele terapeutice mari provoacă evacuarea de scaune lichide la 1—3 ore de la administrare, iar dozele mici acționează laxativ după un interval ceva mai mare.

Purgativele saline sînt folosite atunci cînd este necesară *evacuarea rapidă a intestinului* — înaintea examenului radiologic sau înaintea

intervențiilor chirurgicale pe intestin, ca și în unele cazuri de intoxicații medicamentoase sau alimentare.

Eventualele reacții adverse sînt produse fie de „acțiunea sare”, fie de cationii, absorbiți în oarecare măsură. Soluțiile foarte concentrate au acțiune iritantă, provocînd greață și vomă. De asemenea soluțiile concentrate provoacă deshidratare (atrag apa din organism în intestin), care poate deveni relevantă clinic cînd administrarea se face repetat. În cazul sulfatului de magneziu și a altor compuși care conțin magneziu, absorbția acestuia, deși limitată, poate determina fenomene de intoxicație acută cu deprimare centrală marcată, la bolnavii cu insuficiență renală și la copii mici. Aportul mare de sodiu prin sărurile de sodiu purgative poate fi dăunător la bolnavii cu insuficiență cardiacă. În cazul fosfaților au fost semnalate cazuri de hipocalcemie severă, însoțită de comă.

Sulfatul de magneziu, sau sarea amară, are proprietăți purgative, acționînd prin reținerea osmotică a apei în intestin și, probabil, prin stimularea secreției de colecistokinină (hormon duodenal care mărește motilitatea intestinală și crește secreția pancreatică și intestinală). Doza purgativă este de 10—15 g (80—120 mEq), iar cea laxativă de 5 g. Se administrează dizolvat, cu apă multă, pe nemîncate. Gustul amar neplăcut poate fi evitat în parte prin adăugarea de suc de lămîie. Este contraindicat la bolnavii cu insuficiență renală și trebuie evitat la copiii mici.

Hidroxidul de magneziu și oxidul de magneziu, în doză de 2—4 g, acționează ca purgative osmotice. Au de asemenea proprietăți antiacide gastrice — se asociază cu hidroxidul de aluminiu sau carbonatul de calciu, pentru a combate efectul constipant al acestora.

Citratul de magneziu, din compoziția limonadei Rogé, are avantajul de a nu fi neplăcut la gust, dar prețul este relativ mare.

Sulfatul de sodiu sau sarea Glauber se folosește ca purgativ în doză de 15 g (împreună cu multă apă). Are gustul neplăcut. Trebuie evitat la bolnavii cu insuficiență cardiacă.

Fosfatul de sodiu (fosfat disodic) se folosește ca purgativ în doză de 4—8 g.

Tartratul de sodiu și potasiu, sau sarea Rochelle este activ ca purgativ în doză de 10 g. Se amestecă înainte de administrare cu acid tartric și bicarbonat de sodiu, formînd un preparat efervescent — pulberea Seidlitz — cu gust acceptabil.

### 23.3. PURGATIVELE STIMULANTE ALE MOTILITĂȚII INTESTINALE (PURGATIVE IRITANTE)

Această grupă cuprinde medicamente variate, cu acțiune laxativă sau purgativă, care acționează la nivelul intestinului subțire sau gros — în primul caz efectul apare în 1—3 ore, în al doilea în 6—8 ore. Efectul purgativ se datorește acțiunii asupra mucoasei intestinale, de aceea sînt denumite și *purgative de contact*. Mișcările propulsive ale colonului sau intestinului subțire sînt stimulate, probabil ca urmare a iritării mucoasei, cu declanșarea de reflexe mediate de către plexul submucos sau mienteric. De asemenea se produce o creștere a permeabilității mucoasei,



care determină sporirea difuziunii apei și electroliților spre conținutul intestinal; este stimulată și secreția activă a apei și electroliților. Consecutiv absorbția netă este redusă și conținutul rămâne lichid. Este posibil ca la aceste acțiuni să contribuie eliberarea de prostaglandine și creșterea cantității de AMPc în mucoasa intestinală.

Purgativele iritante sînt utile, în primul rînd, în situațiile care necesită evacuarea rapidă a intestinului — prepararea pentru examenul radiologic, pentru endoscopie sau pentru intervenții chirurgicale. Folosirea în constipația funcțională trebuie evitată, cu excepția cazurilor refractare la măsurile igienodietetice și la purgativele de volum. Apendicita acută și orice situație care poate evolua spre abdomenul acut reprezintă contraindicații absolute.

**Oleul de ricin** se obține din semințele de *Ricinus communis*. Dozele terapeutice provoacă în 1—6 ore eliminarea a 1—2 scaune semilichide, urmată de o perioadă de constipație. Efectul se datorește *acidului ricinoleic*, care se eliberează sub influența lipazei pancreatice și *acționează la nivelul intestinului subțire*, provocînd o stimulare intensă a peristaltismului.

Oleul de ricin se recomandă în doză de 15—30 ml la adulți, 5—15 ml la copiii peste 2 ani și 1—5 ml la copiii mai mici. Administrarea se face de preferință pe nemîncate. Gustul neplăcut poate fi mascat parțial prin adăugarea de lămîie sau prin folosirea de emulsii aromatizate; pentru copii există și capsule conținînd cantități relativ mici de oleu. Este indicat în cazurile în care este nevoie de o singură purgație.

Provoacă rareori colici intestinale. Poate declanșa travaliul cînd se administrează la femei cu sarcină în apropierea termenului.

**Purgativele antrachinonice** sînt reprezentate de o serie de produse vegetale, dintre care sînt oficinale în țara noastră: *frangula* (scoarța de *Rhamnus frangula* sau crușin), *rubarba* (rizomul de *Rheum* sau revent) și *aloes-ul* (sucul de *Aloe*). Alte preparate de acest fel sînt *senna* (frunzele de *Cassia acutifolia*) și *Cascara sagrada* (scoarța de *Rhamnus purshiana*). *Dantronul* (*danthron*) este un derivat antrachinonic de sinteză, aparținînd aceleleași clase.

Purgativele antrachinonice provoacă, după 6—8 ore de la administrarea orală, eliminarea a 1—2 scaune moi sau semilichide. Acțiunea se exercită *la nivelul colonului* și se datorește unor derivați antrachinonici (cum sînt *emodina* și *acidul crisofanic*), eliberați sub influența florei intestinale, din glicozidele precursorare, conținute în drogurile vegetale.

Sînt folosite pentru evacuarea rapidă a colonului și în cazuri selecționate de constipație funcțională, rebelă la alte tratamente. Se administrează oral, sub formă de extracte uscate sau extracte lichide. Există și preparate de glicozide antrachinonice purificate. *Dantronul* se administrează în doze de 75—150 mg.

Toate purgativele antrachinonice pot provoca *colici intestinale*. Purgația este urmată de 2—3 zile de constipație; efectul constipant este mai marcat pentru *rubarba*, care conține cantități relativ mari de tanin. În condițiile folosirii îndelungate se poate dezvolta *obișnuință*, chiar *dependență* față de aceste purgative. Folosirea prelungită prezintă riscul pierderii excesive de apă și electroliți, cu hipokaliemie, deficit de sodiu,

deshidratare. Uneori se produc *leziuni intestinale*, cu fenomene de colită, steatoree, pierdere de proteine, calciu și vitamine. Antrachinonele se elimină prin lapte în cantități mici, dar uneori suficiente pentru a provoca diaree la sugari.

Fenolftaleina (*phenolftalein*, *ciocolax*) și bisacodilul (*bisacodyl*, *dulcolax*) sînt compuși de sinteză derivați de difenilmetan, care se comportă

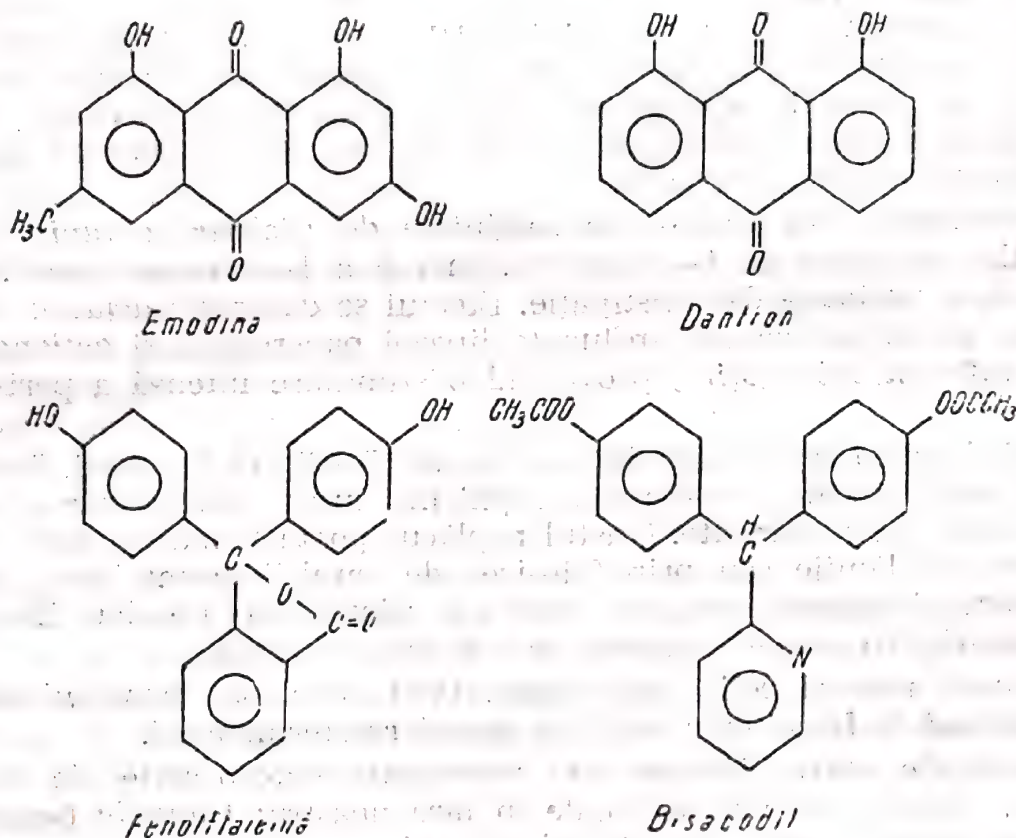


Fig. 77. — Structura chimică a unor purgative antrachinonice și derivate de difenilmetan.

ca *purgative iritante*, cu proprietăți asemănătoare antrachinonelor. Acționează la nivelul colonului, provocînd eliminarea de scaune moi, la 6—8 ore după administrarea unei doze terapeutice, pe cale orală.

Pentru fenolftaleină dozele recomandate sînt de 60—100 mg la adult și 15—30 mg la copii. Efectul este prelungit, probabil datorită intrării în ciclul enterohepatic a unei părți din medicament. Colorează urina și fecalele în roșu, dacă reacția acestora este alcalină. În afara efectelor nedorite obișnuite pentru purgativele iritante, produce uneori reacții alergice, mai ales *erupții cutanate* pigmentate, foarte rar sindrom Stevens-Johnson sau sindrom lupoid.

Bisacodilul se administrează oral, 10—15 mg la adult și 5—10 mg la copil. Poate fi introdus și în supozitoare rectale — purgația se produce în acest caz repede, după 20—60 minute; folosit pe această cale provoacă uneori iritație locală neplăcută.

Oxifenisatina (*oxyphenisatine*, *fenisan*) este alt derivat de difenilmetan cu proprietăți purgative. Poate afecta ficatul (au fost semnalate hepatite severe și ciroză (probabil de patogenie alergică).



## 23.4. LAXATIVELE PRIN ÎNMUIEREA SCAUNULUI

Aceste laxative, care ușurează progresia conținutului intestinal și înmoaie direct scaunul, sînt de ales la persoanele ce prezintă o eliminare dificilă a scaunului (bătrîni, bolnavi la pat), în afecțiunile anale acute (hemoroizi, fisuri) și în toate situațiile care impun evitarea efortului de defecare.

**Sodiu dioctil sulfosuccinatul** (*sodium dioctyl sulfosuccinate, docusate sodium*) are efect laxativ slab, provocînd înmuierea scaunelor după 1—3 zile de tratament. Acționează ca *agent tensioactiv* (este un surfactant anionic), ușurînd pătrunderea apei și grăsimilor în bolul fecal. Se administrează oral, 50—400 mg/zi (în doză unică sau fracționat), sau rectal, 100 mg.

Reacțiile adverse sînt rare — ocazional greață sau dureri abdominale. Sodiu dioctil sulfosuccinatul s-a dovedit hepatotoxic în anumite condiții experimentale, dar fenomene de această natură nu au fost semnalate clinic; asocierea cu medicamente potențial hepatotoxice trebuie evitată (mai ales că purgativul favorizează și absorbția intestinală a acestora).

**Oleul de parafină** este un amestec purificat de hidrocarburi alifactice, obținute din petrol. Administrat oral, provoacă înmuierea scaunului. Oleul este nedigerabil și rămîne în cea mai mare parte în intestin, pătrunzînd bolul fecal și ușurîndu-i progresiunea și eliminarea.

Doza uzuală este de 15—45 ml seara la culcare (cu suc de lămîie sau într-o formă aromatizată, mai plăcută). Poate fi introdus și în clisme a 200—300 ml, pentru ușurarea eliminării fecaloamelor.

Oleul de parafină, administrat ocazional, este în general bine suportat. Bolnavii se plîng uneori de senzație neplăcută și prurit anal, datorite eliminării ca atare a uleiului. Nu trebuie folosit timp îndelungat, deoarece *interferă absorbția unor factori alimentari esențiali* liposolubili, inclusiv a vitaminelor A, D și K — poate fi, de exemplu, cauză de carență vitaminică K, cu hipoprotrombinemie. Deși se absoarbe numai în mică măsură, se poate depune în ganglionii mezenterici și în sistemul reticuloendotelial (în ficat, în splină), unde provoacă reacții granulomatoase. La bătrîni și la bolnavii cu disfație aspirația accidentală a uleiului poate fi cauză de pneumopatii grave.

### CÎTEVA PREPARATE MEDICAMENTOASE ROMÂNEȘTI

**Ciocolax** — tablete de ciocolată conținînd fenolftaleină 480 mg (plicuri cu o bucată).

**Cortelax** — drajeuri conținînd extract uscat de *Frangula* 150 mg, extract uscat de *Rheum* 150 mg, extract uscat de *Cichorium* 100 mg, extract uscat de *Liquiriția* 100 mg (plic cu 30 bucăți, flacon cu 20 bucăți).

**Purgofen** — emulsie conținînd fenolftaleină 1,3 g și ulei de parafină 20 g/100 ml (flacon cu 100 ml).

**Sintolax** — drajeuri conținînd sodiu dioctil sulfosuccinat 50 mg (cutie cu 20 bucăți); sirop conținînd sodiu dioctil sulfosuccinat 250 mg/100 g (flacon cu 100 ml).

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

BINDER H. J. — Pharmacology of laxatives, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1977, 17, p. 355; COOKE W. T. — Laxative abuse, *Clin. Gastroenterol.*, 1977, 6, p. 659; CUMMINGS J. H. — Laxative abuse, *Gut*, 1974, 15, 758; FINGL E. — Laxatives and cathartics, in Goodman and Gilman's *The pharmacological basis of therapeutics*, ed. VII-a, p. 1 002—1 012, Ed. Macmillan, New York, 1980; FINGL E., FRESTON J. W. — Antidiarrhoeal agents and laxatives, changing concepts, *Clin. Gastroenterol.*, 1979, 8, 161; NICOLAU A., CAZAN A. — Indicațiile laxativelor și limitele utilizării lor, *Rev. sanit. milit.*, 1972, 1, p. 75.



## 24. OCITOCICELE ȘI TOCOLITICELE

### 24.1. OCITOCICELE

Ocitocicele sînt medicamente care *stimulează musculatura netedă uterină*. Unele — oxitocina, prostaglandinele — *cresc predominant contracțiile fazice, ritmice* ale uterului, fiind utilizate pentru *inducerea și susținerea travaliului*. Altele — ergometrina și metilergometrina — *măresc predominant tonusul uterin*, fiind potrivite pentru *prevenirea sau oprirea metroragiilor postpartum*.

Acțiunea ocitocică se datorește stimulării unor receptori specifici, care determină excitarea celulelor musculare netede ale miometrului: *receptori pentru oxitocină, receptori prostaglandinici, receptori alfa-adrenergici* (în cazul ergometrinei). În general *uterul gravid este mai sensibil*, reactivitatea fiind maximă *în preajma nașterii*. Estrogenii favorizează răspunsul contractil al miometrului, iar progesteronul îl micșorează. Hormonii sexuali provoacă, probabil, o modificare a numărului și proporției receptorilor alfa-adrenergici (stimulatori) și beta-adrenergici (inhibitori) ai contracției uterine.

#### 24.1.1. OCITOCICELE FOLOSITE PENTRU INDUCEREA ȘI SUSȚINEREA TRAVALIULUI

Oxitocina (*oxytocin, ocytocin*) este o peptidă neurohipofizară obținută actualmente prin sinteză — *oxitocină sintetică (oxytocin synthetic, oxitocină S, syntocinon)*. Fiziologic, oxitocina este un hormon probabil important pentru declanșarea travaliului; de asemenea intervine în reflexul de ejeție a laptelui.

Administrată ca medicament, în doze convenabile, *stimulează motilitatea fazică a uterului*, crescînd frecvența și forța contracțiilor ritmice. Sensibilitatea uterului este dependentă de prezența estrogenilor. În ultimele 9 săptămîni de sarcină reactivitatea miometrului crește progresiv,

paralel cu mărirea activității sale spontane. Injectarea de oxitocină unei gravide la termen declanșează contracții ritmice de tip fiziologic, cu forță de golire intermitentă. Presiunea tinde să șteargă și să dilate cervixul, ușurînd expulzia copilului; relaxarea dintre contracții favorizează scurgerea sîngelui venos matern, permițînd o bună circulație placentară. Efectul ocitocic apare imediat după injectarea intravenoasă și la 2—3 minute după injectarea intramusculară; durata sa este scurtă.

Oxitocina acționează asupra unor receptori specifici de pe membrana celulelor musculaturii netede uterine, provocînd excitarea acestora. Este posibil ca la acțiune să participe prostaglandinele, eliberate sub influența hormonului.

Oxitocina contractă formațiile musculare care înconjură ramificațiile alveolare ale glandei mamare, favorizînd ejecția laptelui și ușurînd suptul.

Se absoarbe repede și complet de la locul injectiei intramusculare. Se absoarbe și prin mucoasa orală sau nazală, dar concentrațiile sanguine realizate sînt relativ mici. Este repede epurată, timpul de înjumătățire fiind de cîteva minute (în cazul injectării intravenoase).

Oxitocina se folosește pentru *susținerea contracțiilor uterine*, cînd acestea sînt insuficiente *la începutul și în timpul nașterii*. Indicarea pentru *inducerea travaliului* este oportună atunci cînd sarcina implică riscuri majore pentru mamă și făt (hipertensiune arterială, diabet, anemie, izoimunizare, sarcină prelungită cu insuficiența placentară). Trebuie avut în vedere că însăși ocitocicul poate determina fenomene nedorite uneori severe (hipoxie fetală, rupturi uterine, nașterea unui copil imatur).

Administrarea se face în perfuzie intravenoasă lentă, folosind dispozitive care să permită controlul strict al dozării (de preferință o pompă cu debit reglabil). Se utilizează o soluție conținînd 5 u.i. oxitocină la 500 ml soluție glucozată izotonă (o unitate corespunde la 0,5 mg preparat standard de retrohipofiză și la 2 mcg hormon pur). Se începe cu 4—6 picături/minut (0,2—0,3 ml, conținînd 2—3 miliunități); după 15—20 minute, dacă răspunsul uterin este insuficient, se crește progresiv doza cu cîte 2—4 picături la fiecare minut, fără a depăși 40 picături sau 20 miliunități/minut. Trebuie folosită doza minimă eficace. Pe măsura progresiunii travaliului viteza de perfuzie se încetinește, sau perfuzia se oprește, după caz. Contracțiile uterine excesive (ca forță și frecvență) și modificările ritmului cardiac fetal impun oprirea imediată a perfuziei. Există și preparate pentru uz oral folosite pentru inducția travaliului — se recomandă cîte 100—200 unități la fiecare 1/2 oră, pînă la cel mult 3 000—4 400 unități. Acest mod de administrare nu este avantajos, rezultatele fiind imprevizibile.

Hormonul este utilizat limitat pentru *controlul metroragiei postpartum* și a hipotoniei uterine în stadiul al III-lea al travaliului. Este avantajos în cazurile care nu răspund la ergometrină sau la parturientele hipertensive. Se injectează 2—5 unități subcutanat, intramuscular sau intravenos lent. Se poate asocia cu ergometrina (0,5 mg).

*Testul de provocare prin oxitocină (oxytocin-challenge test)* urmărește evaluarea rezervei respiratorii a unității feto-placentare în sarcina cu risc mare — gravide cu diabet, hipertensiune arterială cronică, pre-eclampsie, creștere intrauterină întirziată. Hormonul se introduce în



perfuzie intravenoasă, la început câte 0,5 miliunități/minut, apoi crescînd treptat la fiecare 10—15 minute, pînă se obțin contracții la intervale de 3—4 minute. Monitorizarea activității inimii fătului permite evidențierea unei eventuale suferințe fetale, provocată de contracțiile uterine.

Oxitocina, sub formă de spray sau soluție pentru nas, este întrebuințată limitat pentru ușurarea lactației. Doza uzuală este de 4 unități, citeva minute înaintea suptului.

Folosirea oxitocinei, îndeosebi pe cale intravenoasă, pentru inducerea travaliului, impune multă prudență, medicamentul fiind  *greu de minuit*. Tratamentul trebuie aplicat numai în unități specializate, de către personal calificat. Dozarea trebuie făcută riguros, monitorizînd activitatea uterului și frecvența inimii fătului. Perfuzia prea rapidă poate fi cauză de cefalee și vertij. Supradozarea provoacă *contractia tetanică a miometrului*, care poate micșora în mod periculos circulația placentară sau poate duce la ruptură uterină. Distociile, fragilitatea sau distensia excesivă a uterului, hipertonia uterină reprezintă contraindicații.

Prostaglandinele (PG) sînt substanțe tisulare active, rezultate prin ciclizarea unor acizi grași nesaturați. După felul inelului pentaatomic din constituția lor se clasifică în tipurile F, E, A și B, iar după numărul dublelor legături, în 1, 2 și 3. Au efecte biologice multiple, acționînd la nivel celular asupra sistemului nucleotizilor ciclici (AMPc și GMPc).

Prostaglandina  $E_2$  (*dinoprost, miniprostin  $E_2$* ) și prostaglandina  $F_{2\alpha}$  (*dinoprost, enzaprost F, minoprostin  $F_{2\alpha}$* ) sînt folosite terapeutic pentru efectul ocitocic. De asemenea sînt în curs de evaluare o serie de derivați sintetici metilați, apreciați ca mai activi și mai bine suportați.

Prostaglandinele *stimulează contracțiile ritmice ale uterului*.  $PGE_2$  stimulează numai uterul gravid, iar  $PGF_{2\alpha}$  atît uterul gravid cît și pe cel negravid. Deși sensibilitatea este mai mare către sfîrșitul sarcinii, prostaglandinele sînt *eficace pe tot parcursul sarcinii*. Ele sînt mai active decît oxitocina în primele 2 trimestre și la fel de active în ultimul tri-

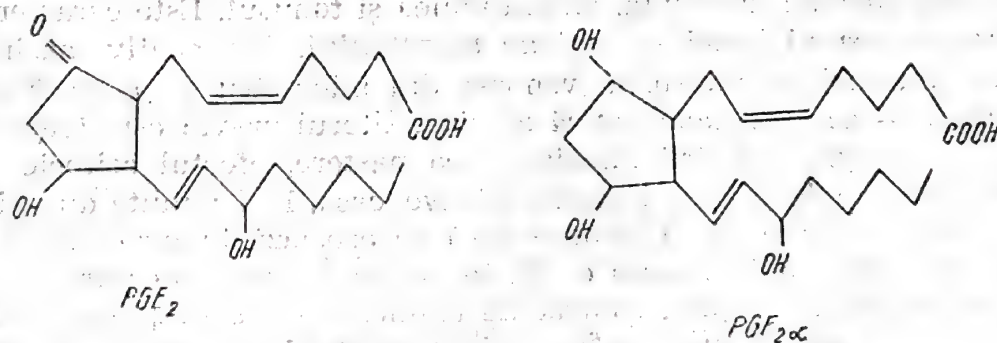


Fig. 78. — Structura chimică a prostaglandinelor folosite ca ocitocice.

mestru. Simultan cu creșterea contractilității se produce o *dilatare a colului uterin* de bună calitate. Potența  $PGE_2$  este mai mare decît cea a  $PGF_{2\alpha}$ .

Valoarea prostaglandinelor ca agenți de inducere a travaliului este asemănătoare celei a oxitocinei, iar precauțiile trebuie să fie aceleași.

PGE<sub>2</sub>, în perfuzie intravenoasă, 2—5 mcg/minut, provoacă nașterea în decurs de câteva ore; dozele mai mari pot fi cauză de hipertonie uterină periculoasă. În cazul PGF<sub>2α</sub> dozele utile sînt de circa 5 ori mai mari. Pentru PGE<sub>2</sub> există și preparate administrabile oral (comprimate a 0,5 mg); dozele necesare, relativ mari — 5 mg sau mai mult, provoacă frecvent reacții adverse.

Prostaglandinele sînt superioare exitocinei pentru provocarea avortului terapeutic. Ele declanșează contracții și dilată colul încă de la începutul sarcinii. Se pot introduce în perfuzie intravenoasă sau pe cale intrauterină (extraamniotic sau intraamniotic). Această indicație trebuie să aibă o justificare medicală riguroasă și să țină seama de prevederile legale.

Prostaglandinele, îndeosebi E<sub>2</sub>, pot fi cauză de *suferință fetală și spasme uterine*, dacă doza administrată pentru inducerea travaliului este prea mare. Alte reacții adverse, relativ frecvente, sînt: greață, vomă, diaree, creșterea temperaturii cu bufeuri de căldură și frisoane, cefalee, amețeli; uneori se produce leucocitoză. Distociile, intervenția cezariană în antecedente, suferința fetală, reprezintă contraindicații. De asemenea, prostaglandinele nu trebuie utilizate la astmatici și la bolnavii cu glaucom.

#### 24.1.2. OCITOCICELE FOLOSITE PENTRU PREVENIREA SAU OPRIREA METRORAGIILOR

**Ergometrina** (*ergometrine, ergobasine, ergobrevine, ergonovine, ergotrate*) este un alcaloid produs de *secara cornută (Claviceps)*. Structural este o amidă a acidului lisergic. Are acțiuni farmacologice multiple, dar singura relevantă clinic este acțiunea stimulantă a miometrului.

Dozele terapeutice influențează pozitiv toți cei 3 parametri ai contractilității uterine: frecvența, amplitudinea și tonusul. Este caracteristică creșterea tonusului bazal — *acțiune uterotonică*. Consecutiv mării tonusului sînt închise sinusurile venoase din miometru și poate fi oprită hemoragia — *acțiune hemostatică uterină*. Uterul gravid este foarte sensibil. În condițiile folosirii imediat după naștere, efectul ocitocic apare în primele secunde după injectarea intravenoasă, la 7 minute după injectarea intramusculară (4—5 minute dacă se asociază hialuronidaza) și la 10 minute după administrarea orală. Inițial se dezvoltă o contracție tetanică prelungită, cu mișcări contractile ritmice slabe suprapuse; în următoarele 1—1½ ore se produce o relaxare progresivă, contracțiile ritmice devenind mai intense și continuînd 3 ore sau mai mult. La unele paciente cu deficit de calciu uterul poate să nu răspundă la acțiunea medicamentului; injectarea intravenoasă prudentă de gluconat de calciu refăce imediat reactivitatea. Stimularea motilității uterine prin ergometrină se datorește, probabil, acționării receptorilor alfa-adrenergici.

Alcaloidul este indicat pentru *profilaxia și tratamentul hemoragiilor post-partum și post-abortum*. De asemenea poate fi util în caz de invo-



luție uterină imperfectă și retenție de lohii. Se folosește sub formă de maleat, în injecții intramusculare, sau, în urgențe, injectat intravenos. Doza uzuală este de 0,2 mg.

Ergometrina, mai mult decât oxitocina sau prostaglandinele, poate provoca *tetanie uterină*, cu diminuarea marcată a circulației utero-pla-

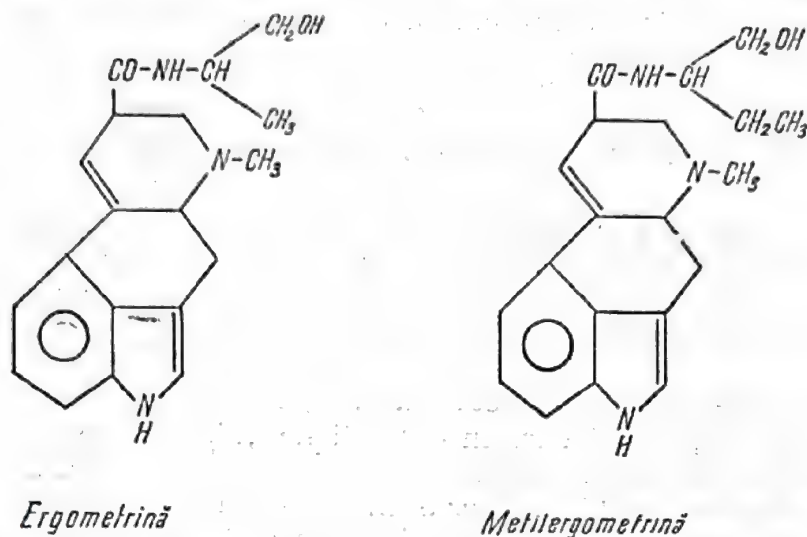


Fig. 79. — Structura chimică a ergometrinei și metilergometrinei.

centare, ruptură uterină, embolie de lichid amniotic, traumatizarea fătului (hipoxie, hemoragie intracraniană). Ea *nu trebuie injectată înaintea eliberării umărului anterior al copilului*. Este necesară urmărirea presiunii arteriale, a pulsului și a răspunsului uterin. Alte reacții adverse, rare sînt: greață și vomă, creșterea presiunii arteriale (favorizată de anestezia regională, vasoconstrictoare sau asocierea altor ocitocice), fenomene alergice (chiar șoc).

Ergometrina nu este indicată pentru inducerea travaliului sau în caz de iminență de avort spontan, deoarece poate fi cauză de accidente grave. Hipertensiunea arterială, bolile cardiace, bolile vasculare obliterante, stările septice, tulburările hepatice sau renale impun prudență.

Metilergometrina (*methylergometrine, methylergobasine, methylergonovine, methylergobrevine, methergin, partergin*), obținută prin sinteză, are *proprietăți asemănătoare ergometrinei*, dar o potență mai mare. Efectul uterotonic apare imediat după injectarea intravenoasă, la 2—5 minute după injectarea intramusculară și la 5—10 minute, după administrarea orală. Se folosește sub formă de maleat sau tartrat. Obișnuit se injectează intramuscular 0,2 mg după eliberarea umărului anterior; se poate repeta după 2—4 ore. Introducerea intravenoasă (în aceeași doză) se recomandă numai în situații de mare gravitate; injectarea se face lent (în cel puțin 1 minut), sub controlul presiunii arteriale, deoarece sînt posibile creșteri bruște ale presiunii, chiar accidente cerebrovasculare. În perioada postnatală se pot administra oral cîte 0,2 mg de 3—4 ori/zi, cel mult o săptămînă.

## 24.2. TOCOLITICELE

Tocoliticele sînt medicamente care *provoacă relaxare uterină și împiedică contracțiile miometrului*, fiind utile pentru profilaxia și tratamentul iminenței de avort și a nașterii premature. Din această grupă fac parte: stimulantele beta-adrenergice, îndeosebi cele beta<sub>2</sub>-selective, alcoolul etilic și unele antiinflamatorii nesteroidiene care inhibă sinteza prostaglandinelor.

### 24.2.1. STIMULANTELE BETA-ADRENERGICE

Simpaticul exercită o dublă influență asupra uterului: stimulează motilitatea prin intermediul receptorilor alfa-adrenergici și o inhibă prin intermediul receptorilor beta-adrenergici. În timpul sarcinii predomină controlul beta-adrenergic, stimularea simpaticului provocînd inhibare uterină.

Medicamentele stimulante beta-adrenergice relaxează uterul și inhibă contracțiile ritmice, dăunătoare în condiții de iminență de avort sau naștere prematură, între săptămînile 16 și 37—38 ale sarcinii. De asemenea pot fi utile în caz de hiperkinezie în cursul travaliului, cu suferință fetală. Sînt folosite și pentru pregătirea operației cezariene sau a altor intervenții chirurgicale pe uterul gravid — de exemplu cerclajul colului. În urgențe se introduc în perfuzie intravenoasă, iar pentru întreținerea efectului, în injecții intramusculare, subcutanate, în administrare orală sau rectală.

Reacțiile adverse sînt cele obișnuite stimulării beta-adrenergice: tahicardie, palpitații, tremor, anxietate, mai rar roșirea feței, sudorație, greață și vomă.

Stimulantele adrenergice, indicate ca tocolitice, au *predominant acțiuni beta<sub>2</sub>-adrenergice* (relaxare uterină, bronhodilatație, vasodilatație), riscul reacțiilor adverse cardiace, de tip beta<sub>1</sub>, fiind relativ mic. Totuși, aceste substanțe sînt greu de minuit terapeutic, mai ales cînd se introduc intravenos. Ele trebuie folosite în spital sau, în orice caz, sub supraveghere medicală. Este necesar ca starea hemodinamică a gravidei să fie satisfăcătoare. Trebuie urmărite frecvența cardiacă (nu este recomandabilă o frecvență mai mare de 130—140/minut, în condițiile inimii normale), presiunea arterială și activitatea uterului. În timpul introducerii intravenoase se recomandă ca gravida să stea în decubit lateral stîng pentru a asigura o întoarcere venoasă satisfăcătoare. Infarctul acut de miocard, angina pectorală instabilă, dispneea cardiacă, aritmiile și în general bolile cardiace dobîndite sau congenitale, tireotxicoza, hemoragiile sau riscul de hemoragie constituie contraindicații. Utilizarea la bolnavele cu insuficiență coronariană stabilă impune prudență. Nu se asociază cu vasodilatatoare. Administrarea la diabetice se face sub controlul glicemiei, reajustînd, după caz, doza de insulină sau de antidiabetice orale.

Salbutamolul (*salbutamol, ventolin*) este un stimulent adrenergic beta<sub>2</sub>-selectiv. În situații de urgență se introduce, în perfuzie intravenoasă, soluția conținînd 2,5 mg în 250 ml soluție glucozată, cîte 15—



20 mcg, respectiv 30—40 picături/minut — tocoliza se realizează după circa 15 minute. Perfuzia se continuă 2 ore, apoi se trece la injectarea intramusculară (0,5 mg la fiecare 6 ore), administrare orală (2 mg la 8 ore) sau în supozitoare rectale (1 mg la 4—6 ore). Calea orală este avantajoasă pentru tratamentul de durată.

**Terbutalina** (*terbutaline, bricanyl*), stimulant adrenergic beta<sub>2</sub>-selectiv, se introduce în perfuzie intravenoasă, 15—20 mcg/minut, până la 1—1 1/2 ore după instalarea tocolizei. Se continuă cu injecții subcutanate (0,5 mg la 3—4 ore timp de 2 zile) sau pe cale orală (2,5—5 mg la 3—4 ore). Administrarea orală este utilă și pentru tratamentul de durată.

**Fenoterolul** (*fenoterol, partusisten*), alt beta<sub>2</sub>-stimulant, se introduce în perfuzie intravenoasă, 1—3 mcg/minut, sau se administrează oral, 5 mg la intervale de 3—6 ore.

**Ritodrinul** (*ritodrine, pre-par*) este alt stimulant beta-adrenergic folosit ca uterorelaxant. Pentru tratamentul de atac se introduce în perfuzie intravenoasă 150—300 mcg/minut (se începe cu 50 mcg/minut), continuând eventual 24—48 ore după dispariția contracției. Tratamentul de releu se face prin injectarea intramusculară a 10 mg la 3—6 ore, iar tratamentul de întreținere, prin administrarea orală a câte 10 mg la fiecare 4—6 ore.

#### 24.2.2. ALTE RELAXANTE UTERINE

**Alcoolul etilic**, în doze relativ mari, are proprietăți tocolitice evidente. Concentrația sanguină de 100 mg/100 ml inhibă complet contracțiile uterine. Este indicat pentru prevenirea nașterii premature. Se introduce în perfuzie intravenoasă, 1,25 g/kg, sub formă de soluție 10% în glucoză izotonă. Dozele mai mici pot fi utile pentru tratamentul spasmelor uterine ale dismenoreei. Reacțiile adverse sînt cele cunoscute pentru băuturile alcoolice.

**Antiinflamatoarele nesteroidiene** inhibă motilitatea uterină, probabil ca urmare a micșorării sintezei prostaglandinelor uterostimulante (scad activitatea ciclooxygenazei, enzimă indispensabilă pentru formarea acestora). **Indometacina**, administrată timp de 2 zile, câte 25 mg de 4 ori/zi, oral sau în supozitoare, poate fi utilă pentru prevenirea nașterii premature. **Ibuprofenul** 400 mg de 4 ori/zi, **acidul mefenamic** 250 mg de 4 ori/zi și **naproxenul** 250 mg de 4 ori/zi, oral, sînt deseori eficace pentru ușurarea simptomelor dismenoreei. Beneficiul terapeutic poate fi observat la 2—3 ore după începerea tratamentului, a cărui durată este de 2—4 zile.

#### CITEVA PREPARATE MEDICAMENTOASE ROMÂNEȘTI

##### OCITOCICE

**Ergomet** — fiole a 1 ml soluție apoasă injectabilă, conținînd ergometrină maleat 0,2 mg (cutie cu 10 bucăți).

**Metilergometrină maleat** — fiole a 1 ml soluție injectabilă conținînd ergometrină maleat 0,2 mg (cutie cu 10 bucăți).

**Oxitocină S** — fiole a 2 ml soluție apoasă injectabilă conținînd oxitocină sintetică 2 u.i. (cutie cu 5 bucăți); fiole a 1 ml soluție apoasă injectabilă conținînd oxitocină sintetică 5 u.i. (cutie cu 5 bucăți).

## TOCOLITICE

**Indometacin** — capsule conținând indometacină 25 mg (flacon cu 30 și 100 bucăți); *supozitoare* conținând indometacină 50 mg (cutie cu 6 bucăți).

**Paduden** — *drajeuri* conținând ibuprofen 200 mg (flacon cu 20 bucăți).

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

BERDE B., SCHILD H. O. (red.) — Ergot alkaloids and related compounds, *Handbuch der experimentellen Pharmakologie*, vol. 49, Ed. Springer, 1978; Drugs in treatment preterm labor (editorial), *Brit. Med. J.*, 1979, 1, p. 71; FRIEDMAN E. A. — Labor: clinical evaluation and management, ed. a II-a, Appleton-Century-Crofts, New York, 1978; HEMMINKY E., STARGIELD B. — Prevention and treatment of premature labor by drugs, *Brit. J. Obst. Gynecol.*, 1978, 85, p. 411; LIGGINS G. C. — Prostaglandins, current therapeutic status in obstetrics, *Drugs*, 1974, 8, p. 161; LIGGINS G. C., VAUGHAN J. — Intravenous infusion of salbutamol in the management of premature labor; *J. Obst. Gynecol. Brit. Commonw.*, 1973, 80, p. 29; MANOLESCU A., ACHIM V. — *Medicația dinamicii uterine*, Ed. medicală, București, 1973; McLENNON A. H. și colab. — Cervical reponing and induction of labor with intravaginal prostaglandin F<sub>2a</sub>, *Lancet*, 1979, 1, p. 585; NECHIFOR H., MUNGIU C. O. — Unele implicații terapeutice actuale și de perspectivă ale prostaglandinelor, *Viața med.*, 1977, 24, 11, p. 507; O'DRISCOLL K., STRONGE J. M., MINOGUE M. — Active management of labor, *Brit. Med. J.*, 1973, 3, p. 135; PAUȘESCU E., CHIRVASIE R., NECHIFOR M. — Prostaglandinele în patologie și terapeutică, Ed. medicală, București, 1982; POPESCU C., URSEANU I. — Prostaglandinele în actualitatea fiziologică și terapeutică, *Rev. sanit. milit.*, 1976, 4, p. 421; RALL Th. W., SCHLEIFER L. S. — Oxitocin, prostaglandins, ergot alkaloids and other agents, in Goodman and Gilman's *The pharmacological basis of therapeutics*, ed. VI-a, p. 935—950, Ed. Macmillan, New York, 1980; SÎRBU P. — *Chirurgia funcțională a uterului*, Ed. medicală, București, 1971; THIERY M., AMY J. — Spontaneous and induced labor: two roles of prostaglandins, *Obstet. Gynecol. Ann.*, 1977, 6, p. 127; ZLATNICK F. J., FUCHS F. — A controled study of ethanol in threatened premature labor, *Amer. J. Obst. Gynec.*, 1972, 112, p. 610.



## 25. CURARIZANTELE ȘI ALTE DEPRIMANTE PERIFERICE ALE FUNCȚIEI MUSCULATURII STRIATE, ANTICOLINESTERAZICELE UTILIZATE CA STIMULANTE ALE MUSCULATURII STRIATE

### 25.1. CURARIZANTELE

Curarizantele sau *blocantele neuromusculare* relaxează și paralizază *musculatura striată*, blocând placa terminală. Consecutiv stimulii nervoși nu mai sînt capabili să provoace contracția fibrelor musculare. Curarizantele *interferă cu funcția de mediator chimic a acetilcolinei* prin 2 mecanisme: blocarea competitivă a receptorilor colinergici sau acționarea acestora cu depolarizarea prelungită.

Curarizantele *antidepolarizante, competitive, antagoniste ale acetilcolinei* sau *stabilizante*, se fixează pe receptorii colinergici nicotinici și îi blochează în competiție cu acetilcolina. Consecutiv mediatorul chimic, eliberat din terminația nervului motor, nu poate acționa receptorii specifici, respectiv nu poate provoca depolarizarea membranei postsinaptice, generatoare de excitație. Acetilcolina, aplicată direct pe placa terminală motorie tratată în prealabil cu un curarizant antidepolarizant (de exemplu tubocurarina), determină potențiale postsinaptice excitatorii de amplitudine mică, incapabile să declanșeze potențialul de acțiune propagat. Se produce o micșorare a frecvenței deschiderii canalelor pentru sodiu de către acetilcolină, fără a fi influențată conductanța ionică și durata deschiderii fiecărui canal în parte. Aceasta dovedește competiția dintre curarizant și acetilcolină pentru receptorii colinergici, a căror modificare conformațională, ca urmare a cuplării cu acetilcolina, reprezintă evenimentul fiziologic responsabil de deschiderea canalelor de sodiu, cu efluxul acestor ioni, depolarizare și excitație. Blocul antidepolarizant poate fi *antagonizat prin neostigmină* și alte anticolinesterazice. Datorită blocării colinesterazei, acetilcolina, protejată de inactivare, se acumulează în fanta sinaptică în cantități care permit victoria în competiția cu moleculele de curarizant. Clorura de potasiu este capabilă să contracte mușchiul curarizat, provocînd depolarizare prin scăderea gradientului concentrației ionilor de potasiu, deci prin alt mecanism decît cel colinergic. Hipotermia micșorează intensitatea blocului, probabil datorită reducerii vitezei de repolarizare a plăcii terminale, cu favorizarea consecutivă a acțiunii depolarizante a acetilcolinei.

Curarizantele depolarizante sau acetilcolinomimetice se fixează de receptorii colinergici de pe placa terminală și îi acționează, provocând depolarizare, care poate fi cauză de fasciculații musculare.

Menținerea stării de depolarizare generează un fenomen de adaptare a membranei care înconjură placa terminală — aceasta devine o zonă

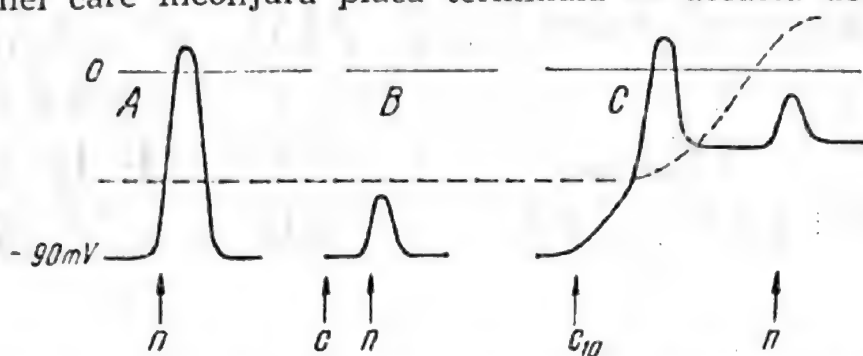


Fig. 80. — Efectele stimulării nervului motor (n) asupra potențialului electric a plăcii terminale motorii și influențarea sa prin curarizantele antidepolarizante (c = tubocurarină) și depolarizante (c<sub>10</sub>=decametoniu) (schematic); linia punctată marchează pragul de declanșare a potențialului de acțiune propagat.

inexcitabilă, prin care nu se poate propaga potențialul de acțiune. Potențialele postsinaptice excitatorii, generate de mediatorul chimic, suprapuse depolarizării de fond, nu sînt capabile să genereze potențialul de acțiune propagat. Blocul prin depolarizare prelungită este potențat de neostigmină, care adaugă un plus de depolarizare prin acetilcolina acumulată. De asemenea este crescut prin hipotermie, care întîrzie procesul de repolarizare.

Administrarea prelungită a curarizantelor depolarizante poate determina modificarea caracterului blocului neuromuscular, care se transformă în bloc antidepolarizant. Fenomenul, inconstant la om, este favorizat de administrarea concomitentă a anestezicelor generale din grupa hidrocarburilor fluorate (halotan, metoxifluran).

În afara plăcii terminale motorii, curarizantele blochează joncțiunea între fibrele gama-motorii colinergice și fibrele fusului muscular, diminuînd sau suprimînd creșterea reflexă a tonusului musculaturii striate.

Curarizantele sînt, în majoritate, *compuși biscuaternari de amoniu*, dar unele au structură monocuaternară și altele sînt amine. Moleculele biscuaternare cele mai active prezintă o distanță interonium optimă, de 1 nm. Este probabil că se formează legături electrostatice între cele 2 grupări cationice și grupări anionice complementare la suprafața receptorului colinergic nicotinic al plăcii terminale. În general curarizantele antidepolarizante au moleculă voluminoasă — au fost denumite *pahicurare*. Radicalii substituenți, cu suprafață mare, împiedică fixarea eficace a grupărilor onium de receptori și consolidează complexul medicament-receptor prin forțe van der Waals, conferind caracterul blocant, antagonist. Curarizantele depolarizante au moleculă subțire, flexibilă — au fost denumite *leptocurare* — care permite fixarea eficace, conferind proprietăți agoniste.

Musculatura striată este paralizată de către curarizante într-o anumită ordine, importantă din punct de vedere al folosirii clinice a acestor



TABELUL LXI

CÎTEVA CARACTERISTICI CARE DIFERENȚIAZĂ BLOCUL  
ANTIDEPOLARIZANT DE CEL DEPOLARIZANT

| Bloc antidepolarizant   | Bloc depolarizant  |
|---|--|
| Paralizie fără excitație musculară prealabilă.  | Paralizie precedată de fasciculații musculare.   |
| Micșorează tetanosul muscular provocat prin stimularea cu frecvență înaltă a nervului motor | Susține tetanosul muscular, provocat prin stimularea electrică cu frecvență înaltă a nervului motor. |
| Anticolinesterazicele au acțiune antagonistă.   | Anticolinesterazicele nu au acțiune antagonistă.   |
| Curarizantele antidepolarizante au acțiune aditivă.   | Curarizantele antidepolarizante au acțiune antagonistă.  |
| Curarizantele depolarizante nu modifică blocul sau îl antagonizează.                        | Curarizantele depolarizante au acțiune aditivă.  |
| Clorura de potasiu are acțiune antagonistă.   | Clorura de potasiu nu are acțiune antagonistă.   |
| Hipotermia antagonizează sau scurtează blocul neuromuscular.                                | Hipotermia crește și prelungește blocul neuromuscular.   |

medicamente. Cei mai sensibili la acțiunea curarizantelor antidepolarizante sînt mușchii de dimensiuni mici cu mișcări rapide: mușchii oculari, cei ai mandibulei și ai degetelor; urmează mușchii gîtului, membrelor și trunchiului, mușchii intercostali și, ultimul, diafragmul. La om, injectarea intravenoasă a unui curarizant antidepolarizant provoacă inițial dificultate de fixare a privirii și slăbiciunea mușchilor maxilari, curînd urmează, în ordine, dizartrie, ptoză palpebrală, strabism și diplopie, senzație de greutate în membre, dificultate în respirație, acumulare de secreții în fundul gîtului; membrele și trunchiul sînt mișcate cu dificultate, apoi paralizează, în cele din urmă se oprește respirația.

În cazul curarizantelor depolarizante se pot produce inițial fasciculații musculare trecătoare, iar mușchii oculari (cu fibre multiplu inervate) prezintă o stare de contractură. Urmează paralizia mușchilor gîtului și membrelor, însoțită de slăbiciune la nivelul mușchilor mici ai capului, mușchilor faringieni, laringieni și mușchilor respiratori (cu reducerea capacității vitale). În cele din urmă paralizia se generalizează și respirația se oprește.

În afara blocadei neuromusculare, curarizantele pot avea, în măsură diferită, *acțiune histaminoeliberatoare* și *acțiune ganglioplegică*, cu *consecințe hipotensive*. Unele pot provoca tahicardie, prin acțiune parasimpa-

ticolitică la nivelul inimii. Aceste acțiuni sînt uneori cauză de efecte ne-dorite.

Curarizantele se administrează, de regulă, *pe cale intravenoasă*. Ele se folosesc, în principal, ca *medicație adjuvantă a anesteziei generale*, relaxînd musculatura, ușurînd intervențiile pe abdomen și permițînd utilizarea de doze mici, nepericuloase, de anestezice. Pot fi utile pentru ușurarea manevrelor de endoscopie (intubația traheei, laringoscopie, bronhoscopie, esofagoscopie) și a unor intervenții ortopedice (reduceri de fracturi și luxații). De asemenea sînt indicate (limitat) pentru combaterea unor stări spastice sau convulsive — de exemplu în tetanos sau în timpul electroșocului.

Folosirea clinică a curarizantelor implică *riscuri importante*. Ele trebuie administrate de specialiști cu experiență, avînd la îndemînă mijloace tehnice de *protezare respiratorie*. Principalul accident este *apneea prin supradozare*, care se poate prelungi mai multe ore după intervenția chirurgicală. Deshidratarea, starea clinică critică, temperatura crescută (pentru antidepolarizante) sau cea scăzută (pentru depolarizante), dezechilibrele electrolitice privind mai ales potasiul, miastenia gravă, insuficiența renală sau insuficiența hepatică (pentru substanțele care se elimină renal, respectiv pentru cele care sînt epurate prin metabolizare), cresc riscul apneei toxice. Eterul etilic și, în măsură mai mică, halotanul, metoxifluranul și ciclopropanul, favorizează acțiunea curarizantelor antidepolarizante, crescîndu-le toxicitatea (se reduce doza). Streptomicina, tetraciclinele, polimixinele, lincomicina și clindamicina măresc riscul accidentelor toxice pentru ambele categorii de curarizante. Bolnavul apneic trebuie menținut sub respirație artificială (cu oxigen în presiune intermitent pozitivă). În cazul curarizantelor antidepolarizante se folosește ca antidot specific neostigmina.

### 25.1.1. CURARIZANTELE ANTIDEPOLARIZANTE

**Tubocurarina** (*tubocurarine chloride*) este un alcaloid conținut în *curara*, extractul brut de *Chondodendron tomentosum*. Molecula, voluminoasă, cuprinde un azot cuaternar și unul terțiar, separate printr-o distanță de 1,03 nm. Azotul terțiar este protonat la pH-ul fiziologic, astfel încît în organism alcaloidul poartă 2 sarcini pozitive.

Efectul curarizant se instalează obișnuit în mai puțin de 2 minute după injectarea intravenoasă, este maxim după 5 minute și începe să diminueze după 20 minute; paralizia durează circa 30 minute, dar un efect rezidual poate fi decelat încă 2—4 ore.

În afara curarizării, dozele mari pot fi cauză de *hipotensiune* marcată, datorită paraliziei ganglionilor simpatici și eliberării de histamină. Acțiunea histaminoeliberatoare este responsabilă și de *bronhospasmul*, care apare îndeosebi la bolnavii astmatici sau la cei cu teren alergic.

Tubocurarina nu se absoarbe practic din intestin, fiind inactivă pe cale orală. Concentrația eficientă în sînge este de 0,4—0,8 mcg/ml. Se distribuie în lichidul extracelular, cu un volum de 0,30 l/kg. Instalarea rapidă a efectului corespunde primului pasaj prin mușchi, unde se leagă de plăcile terminale motorii. Terminarea efectului se datorește, în mare parte,



redistribuirii și legării tisulare nespecifice. Repetarea dozei la un interval de câteva ore provoacă un efect mai pronunțat, deoarece locurile de legare nespecifică fiind ocupate, disponibilul pentru receptorii colinergici este mai mare. Nu trece prin bariera hematoencefalică, de aceea este lipsită de acțiuni centrale; nu trece prin placentă. Se elimină urinar în proporție de 43%. Clearance-ul este scăzut la bolnavii cu insuficiență renală, la care dozele multiple se pot acumula în mod periculos. Cantități mici se elimină prin bilă. Este metabolizată în proporție variată. Timpul de înjumătățire este de aproximativ 2 ore.

Tubocurarina se injectează intravenos, dozele obișnuite (în condițiile pregătirii preanestezice sau unei anestezii superficiale) sînt de 6—9 mg; la nevoie se adaugă încă 3—5 mg după 5 minute. Cantitatea trebuie redusă la 1/3 în cazul anesteziei cu eter și la 1/2 pentru anestezicele fluorate și ciclopropan.

În caz de paralizie respiratorie se folosește, ca antidot specific, neostigmina în asociație cu atropina, pentru refacerea transmisiei neuromusculare, respectiv pentru evitarea efectelor muscarinice (ale neostigminei).

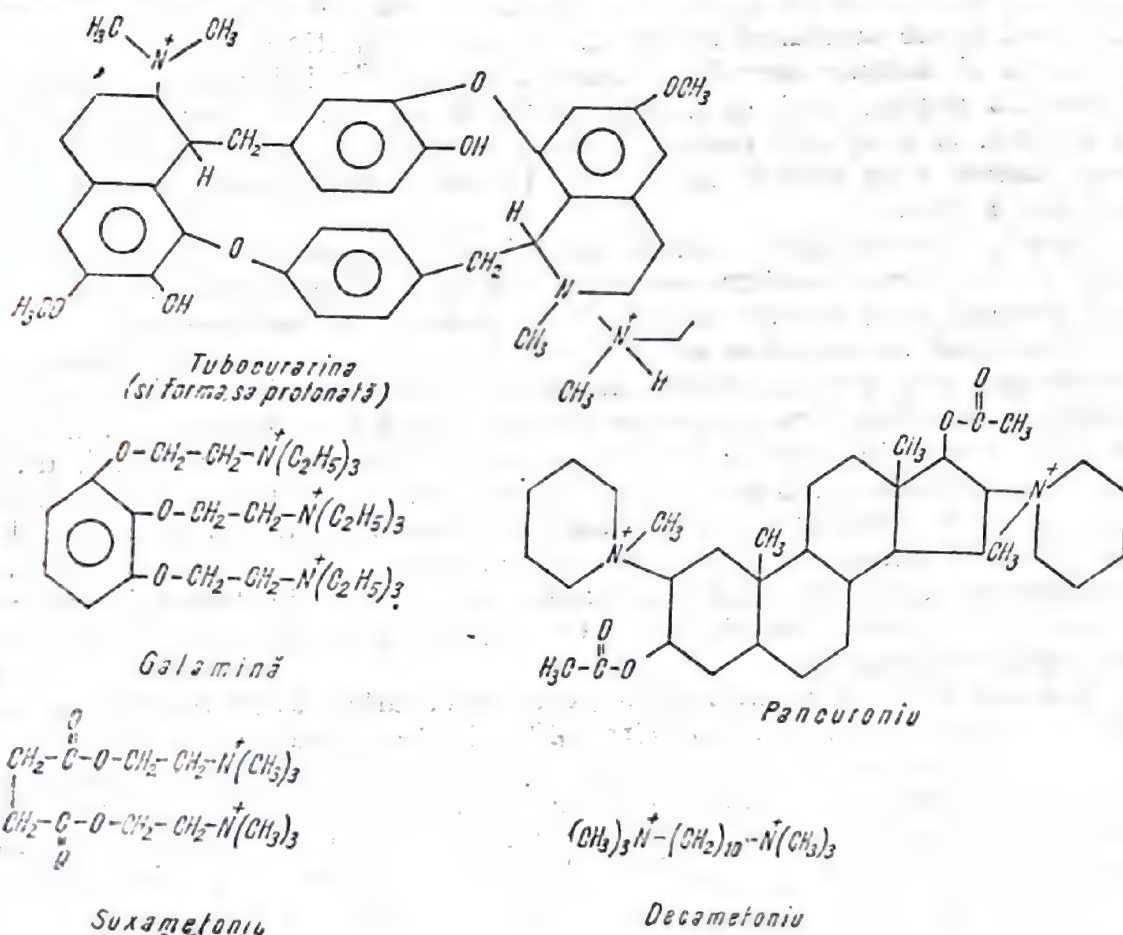


Fig. 81. — Structura chimică a unor substanțe curarizante.

Consecințele eliberării de histamină pot fi combătute prin administrarea prealabilă a unui antihistaminic.

Dimetiltubocurarina (*dimethyltubocurarine chloride, mecostrin, metubine*), analog biscuaternar al tubocurarinei, are proprietăți asemănătoare

acesteia și o potență de 3 ori mai mare (dozele utile sînt de 3 ori mai mici).

**Galamina** (*gallamine triethiodide, flaxedil*), un substituent de sinteză al tubocurarinei cuprinzînd 3 grupări cuaternare de amoniu, are o potență de 5 ori mai mare și o durată a efectului ceva mai scurtă. În chirurgie se injectează intravenos 40—80 mg (cel mult 1 mg/kg), repetînd, la nevoie, după 40—50 minute. Doza recomandată pentru combaterea convulsiilor în tetanos este de 20—40 mg intramuscular. Se elimină practic în totalitate prin rinichi. Acțiunile ganglioplegică și histaminoeliberatoare sînt relativ slabe, obișnuit nerelevante clinic. Provoacă în mod caracteristic *tahicardie*, datorită probabil unei acțiuni de tip atropinic, selectivă la nivelul inimii; uneori se produce și o creștere a presiunii arteriale. Folosirea la bolnavii cu insuficiență cardiacă, tahicardie și hipertensiune arterială impune prudență.

**Pancuroniul** (*pancuronium bromide, pavulon*) este un steroid biscuaternar de amoniu, cu potență asemănătoare galaminei. Efectul se instalează în 2—2½ minute și se menține 60—90 minute. Nu provoacă practic eliberare de histamină la dozele obișnuite. Poate fi cauză de tahicardie și uneori crește presiunea arterială, probabil prin stimularea ganglionilor simpatici și acțiune atropinică asupra inimii. Se injectează intravenos 0,06—0,10 mg/kg, apoi, la nevoie, cîte 0,01 mg/kg. Se distribuie repede la mușchi. O proporție mare din doza injectată se leagă în ficat, unde curarizantul este parțial hidrolizat. Timpul de înjumătățire plasmatic este sub 5 minute.

Este în general bine suportat, chiar la bolnavii cu stare generală alterată, dar trebuie administrat cu grijă, deoarece, datorită curbei doză-efect mai abruptă decît pentru tubocurarină, pretează la supradozare.

**Alcuroniul** (*alcuronium chloride, alloferin*) este un compus biscuaternar de amoniu, derivat sintetic de toxiferină (un alcaloid curarizant din *Strichnos toxifera*). Are o potență ceva mai mare decît tubocurarina. Doza utilă în anestezie este de 0,05—0,15 mg/kg intravenos, repetînd, după nevoie, cîte 0,02—0,035 mg/kg la fiecare 20 minute. Efectul se instalează obișnuit la 30 secunde după injectare, este complet după 3 minute și durează 15—25 minute (mai mult pentru dozele mai mari). Provoacă rareori hipotensiune arterială. Se elimină neschimbat, în majoritate prin rinichi. Timpul de înjumătățire plasmatic este de 3,3 ore (mai mult la bolnavii cu insuficiență renală).

**Fazadiniul** (*fazadinium bromide*) este un curarizant antidepolarizant cu acțiune rapidă, care durează circa 40 minute. Durata relativ scurtă a efectului se datorește, în principal, metabolizării hepatice (nu redistribuirii tisulare și eliminării renale). Se recomandă în doză de 0,75—1 mg/kg intravenos, ca adjuvant al anesteziei generale, pentru intervențiile de scurtă durată. Este de ales la bolnavii cu insuficiență renală.

### 25.1.2. CURARIZANTELE DEPOLARIZANTE

**Suxametoniu** (*suxamethonium chloride, succinyl choline, lysthenon, myo-relaxin, pantolax, succicurarium Erce, succinil-Asta*) cuprinde în structură 2 molecule de acetilcolină cuplate. Are acțiune curarizantă de-



TABELUL LXII

CITEVA CARACTERISTICI IMPORTANTE CLINIC ALE  
PRINCIPALELOR SUBSTANȚE CURARIZANTE

| Curarizantul | Tip bloc neuromuscular | Efect curarizant |           | Doză uzuală i.v.                                 | Efecte nedorite  |                     |  |
|--------------|------------------------|------------------|-----------|--|------------------|---------------------|--|
|              |                        | instalare        | durată    |  | paralizie gangl. | eliberare histamină | alte efecte nedorite                                 |
| Tubocurarină | antidepolarizant       | 1—5 min          | 30—40 min | 10—20 mg (0,15—0,30 mg/kg)                       | +++              | +++                 | —  |
| Galamină     | antidepolarizant       | 1—3 min          | 20—30 min | 40—100 mg (0,5—1 mg/kg)                          | ++               | ++                  | tahicardie   |
| Pancuroniu   | antidepolarizant       | 2—2,5 min        | 60—90 min | 3—7 mg (0,06—0,10 mg/kg)                         | ±                | —                   | tahicardie   |
| Alcuroniu    | antidepolarizant       | 1/2—3 min        | 15—50 min | 8—15 mg (0,05—0,25 mg/kg)                        | +                | +                   | —  |
| Fazadiniu    | antidepolarizant       | 1—2 min          | 30—60 min | 20—70 mg (0,75—1 mg/kg)                          | +                | —                   | —  |
| Suxametoniu  | depolarizant           | 1—3 min          | 3—10 min  | 10—100 mg (0,1—1 mg/kg); 0,5—5 mg/min (perfuzie) | —                | —                   | fasciculații, bradicardie, tahicardie, hiperkaliemie |

polarizantă de scurtă durată ușor controlabilă, dar apneea toxică nu poate fi combătută prin anticolinesterază.

Pentru a realiza un efect de scurtă durată, necesar, de exemplu, în vederea intubației traheale, a unor manevre ortopedice, sau în cursul convulsiilor electrice, este indicată injectarea intravenoasă directă a curarizantului. Doza de 0,1—0,2 mg/kg provoacă relaxare musculară timp de 1—3 minute, fără să afecteze marcat respirația. Doza de 0,3—0,4 mg/kg relaxează complet mușchii pentru 3—5 minute, iar cea de 0,5—1 mg/kg realizează o paralizie totală timp de 5—10 minute, necesitând respirație artificială. Pentru curarizarea de durată, ca metodă adjuvantă a anesteziei în unele intervenții chirurgicale, se face o perfuzie intravenoasă folosind o soluție care conține 1 g/500 ml (respectiv 2 mg/ml). Doza, cuprinsă între 0,5 și 5 mg/minut, este în funcție de gradul de curarizare dorit și variază cu pacientul. Această tehnică implică disponibilitatea oxigenului.

genului, a aparatului pentru asistarea respirației și pentru o eventuală intubație traheală.

Durata scurtă a acțiunii suxametonului se datorește *inactivării metabolice rapide*. Curarizantul este repede hidrolizat de către *colinesteraza plasmatică*, rezultând succinilmonocolină puțin activă, care apoi este desfăcută mai lent de către colinesteraza hepatică în colină inactivă.

*Deficitul genetic de colinesterază* și bolile hepatice pot prelungi efectul curarizant în mod periculos, de aceea, este recomandabil ca înaintea administrării să fie testată activitatea colinesterazei plasmatice. *Neostigmina* și alte colinesteraze *prelungesc acțiunea curarizantă*, datorită unui plus de depolarizare provocat de acetilcolina care se acumulează joncțional. De asemenea, procaina poate potența suxametonul, intrînd în competiție cu aceasta pentru colinesterază (care hidrolizează și anestezicul local).

*Fasciculațiile musculare* provocate de suxametoniu pot fi uneori cauză de rupturi ale fibrelor musculare profunde, care se manifestă prin dureri la nivelul mușchilor capului, gîtului, trunchiului și abdomenului, ocazional intense, necesitînd administrarea de analgezice opioide. La bolnavii cu miotonie (congenitală sau distrofică) se produc deseori spasme musculare marcate. Asocierea de *hexafloreniu*, un anticolinesterazic care are și o slabă acțiune curarizantă antidepolarizantă, evită fenomenele excitomotorii inițiale și prelungeste efectul suxametonului.

Suxametonul produce bradicardie trecătoare (prin acțiunea muscarinică slabă), urmată de tahicardie și ușoară hipertensiune (prin acțiune stimulantă ganglionară); uneori apar aritmii. Crește presiunea intraoculară (datorită probabil, modificărilor vasculare consecutive stimulării ganglionare), efect care poate fi dăunător la bolnavii cu plăgi oculare. Curarizantul provoacă de asemenea *mărirea potasemiei* — se eliberează ioni de potasiu din mușchi, ca urmare a depolarizării prelungite. Fenomenul, obișnuit minor, poate avea consecințe adverse la bolnavii cu insuficiență cardiacă sub tratament diuretic și digitalic. Hiperkaliemia poate fi periculoasă în prezența traumatismelor, arsurilor grave sau la bolnavii cu paralizii musculare intense. Acțiunea histaminoliberatoare este slabă, de obicei neimportantă clinic. Rareori survin reacții alergice, excepțional șoc anafilactic. Un accident rar, care a fost semnalat în cazul asocierii de halotan și suxametoniu (posibil și pentru alte anestezice și curarizante) este *hipertermia malignă*, caracterizată prin contractură musculară și creșterea excesivă a temperaturii (se injectează intravenos procaină sau dantrolen, se fac împachetări reci, se inhalează oxigen și se corectează acidoza). Miopatia cu nivel crescut al creatinfosfokinazei plasmatice favorizează această reacție adversă gravă.

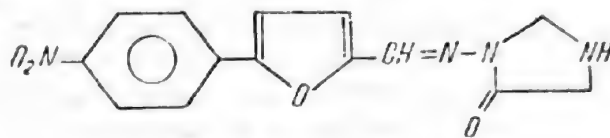
**Suxetoniul** (*suxethonium chloride*), îndeaproape înrudit cu suxametonul, are potența ceva mai mică și efectul de durată mai scurtă.

**Decametonul** (*decamethonium bromide* sau *iodide, syncurine*), un compus biscuaternar de amoniu din grupa derivaților de metoniu, are efect curarizant depolarizant comparativ durabil, greu de controlat (mai ales că neostigmina nu poate fi folosită ca antidot). Se injectează intravenos 0,5—3 mg (cîte 0,5—1 mg/minut), repetînd, după nevoie, la fiecare 10—30 minute. Este folosit limitat.



## 25.2. DANTROLENUL

Dantrolenul (*dantrolene*, *dantrium*) deprimă funcția musculaturii striate acționând direct la nivelul mecanismului contractil. Secusele musculare maxime, provocate prin excitație electrică, sînt diminuate durabil. Transmisia neuromusculară și fenomenele electrice de membrană nu sînt modificate. Miocardul și musculatura netedă sînt relativ rezistente. Este probabil ca acțiunea asupra mușchilor striati se datorește inhibării eliberării ionilor de calciu (implicați în cuplarea excitației cu contractia) din reticulul sarcoplasmic.



*Dantrolen*

Fig. 82. — Structura chimică a dantrolenului.

Absorbția medicamentului este incompletă, dar suficientă pentru a realiza concentrații active în sânge, cînd se administrează oral. Epurarea se face în parte prin metabolizare hepatică, în parte prin eliminare urinară. Timpul de înjumătățire este de 8, 7 ore după administrarea orală și 5 ore după injectarea intravenoasă.

Dantrolenul se administrează obișnuit pe cale orală, începînd cu 25 mg o dată/zi și crescînd cu 25 mg la intervale de 4—7 zile, pînă la cel mult 400 mg/zi (în 4 prize). Este indicat la bolnavii cu *spasticitate marcată de origine piramidală*, asociată hemiplegiei, paraplegiei sau sclerozei în plăci, fiind avantajos îndeosebi cînd motricitatea reziduală este bună și spasticitatea împiedică readaptarea funcțională. Este indicat de asemenea pentru combaterea rigidității musculare din sindromul de hipertermie malignă, unde se injectează intravenos 1 mg/kg, repetînd, după nevoie, pînă la cel mult 10 mg/kg.

Reacțiile adverse cele mai frecvente sînt somnolența, amețelile, slăbiciunea, oboseala și diareea. Ele pot fi deseori evitate prin începerea tratamentului cu doze mici, care se cresc progresiv. Slăbiciunea musculară poate fi supărătoare și uneori maschează beneficiul terapeutic. Diareea obligă cîteodată la întreruperea tratamentului. Alte reacții adverse, rare dar severe, sînt hepatita, convulsiile, revărsatul pleural și pericardic. Au fost semnalate cazuri de hepatită (cîteva cu evoluție letală), apărute la doze diferite și după intervale variate de tratament. Riscul este mai mare pentru dozele care depășesc 400 mg/zi, la femei, la vîrste peste 35 ani și cînd se asociază alte medicamente. Folosirea dantrolenului obligă la *controlul funcției hepatice* (cu dozări repetate de transaminază). Dozele utilizate trebuie să fie cele mai mici active. Dacă tratamentul rămîne fără rezultat timp de 4—5 zile, trebuie întrerupt. Bolile hepatice active (hepatită, ciroză) reprezintă contraindicații.

## 25.3. NEOSTIGMINA ȘI ALTE ANTICOLINESTERAZICE UTILIZATE PENTRU STIMULAREA MUSCULATURII STRIATE

Grupa anticolinesterazicelor cuprinde medicamente, insecticide și substanțe toxice capabile să blocheze colinesterazele, enzime care catalizează inactivarea prin hidroliză a acetilcolinei, mediatorul colinergic. Efectele



corespund stimulării, apoi paraliziei, consecutive acumulării acetilcolinei la nivelul sinapselor colinergice. Acționarea receptorilor colinergici specifici de către dozele toxice provoacă *fenomene muscarinice* la nivelul periferiei vegetative, *fenomene nicotinique*, de stimulare apoi paralizie a ganglionilor vegetativi și a joncțiunii neuromusculare striate, fenomene nervos-centrale predominant muscarinice. Manifestarea dramatică a tuturor acestor efecte — *criza colinergică* — apare în intoxicația acută cu anticolinesterazicele organofosforice, insecticide sau substanțe toxice de luptă, care blochează colinesterazele practic ireversibil.

Diferitele anticolinesterazice folosite terapeutic au efecte relativ electice asupra anumitor sinapse colinergice, fiind indicate:

- ca *stimulante ale musculaturii netede*, în ileusul paraltic și în atonia vezicii urinare;
- pentru *scăderea presiunii intraoculare*, în glaucom;
- ca *stimulante ale musculaturii striate*, în miastenia gravă și în intoxicația produsă de curarizantele antidepolarizante;
- ca *antidot specific*, în intoxicația cu atropină sau alte parasimpaltice.

Medicamentele anticolinesterazice au acțiuni stimulante sau depri-  
mante ale musculaturii striate, în funcție de starea joncțiunii neuromus-  
culare și de doza folosită. Dozele obișnuite, administrate în condițiile unei  
sinapse normale, pot crește contracția musculară produsă de un stimul  
nervos maximal unic. În cazul stimulării nervului motor cu o frecvență  
mare (25 Hz), acetilcolina, care persistă în sinapsă, acționează succesiv  
receptorii colinergici, provocând o desincronizare între depolarizarea plăcii  
terminale și dezvoltarea potențialului de acțiune: consecutiv, un singur  
stimul generează potențiale de acțiune repetate, cu fasciculații ale fibre-  
lor musculare și slăbiciune locală. Cind dozele sînt mari, depolarizarea  
prelungită a plăcii terminale determină acomodarea membranei înconju-  
rătoare, ceea ce duce la blocarea potențialului excitator și paralizia muș-  
chiului.

Anticolinesterazicele realizează un beneficiu simptomatic evident în  
*miastenia gravă*, boală foarte probabil de patogenie autoimună, caracte-  
rizată prin reducerea cantității de receptori colinergici de pe placa ter-  
minală motorie, agresionați de anticorpi antireceptor. Anticolinesterazi-  
cele îndepărtează în mod caracteristic slăbiciunea și oboseala musculară.  
Transmisia neuromusculară deficitară este corectată, plusul de acetilcolină  
făcînd posibilă acționarea unui număr mai mare de receptori colinergici.  
Stimularea electrică cu o frecvență mare a nervului motor, la bolnavii  
miastenici tratați cu neostigmină, realizează un răspuns electric și meca-  
nic normal. Dozele prea mari accentuează slăbiciunea musculară, datorită  
depolarizării prelungite. Anticolinesterazicele sînt indicate atît pentru  
diagnosticul cît și pentru tratamentul miasteniei grave.

Îmbunătățirea transmisiei neuromusculare este utilă și pentru *decura-  
rizarea postoperatorie*, în condițiile folosirii *curarizantelor antidepolarizi-  
zante*. Anticolinesterazicele înlătură efectul blocant joncțional, excesul  
de molecule de acetilcolină deplasînd prin competiție moleculele curari-  
zante de tip antagonist.

Efectele nedorite ale anticolinesterazicelor sînt consecința acțiunilor  
colinergice excesive: hipersalivație, greață, vomă, diaree, crampe abdomi-



nale, bradicardie (acțiuni muscarinice), tresăriri și fasciculații ale mușchilor striati (acțiuni nicotinic). Reacțiile adverse muscarinice pot fi prevenite prin injectarea subcutanată de atropină 0,25—0,50 mg. Tratatamentul crizei colinergice impune injectarea intravenoasă de 0,5 mg atropină și

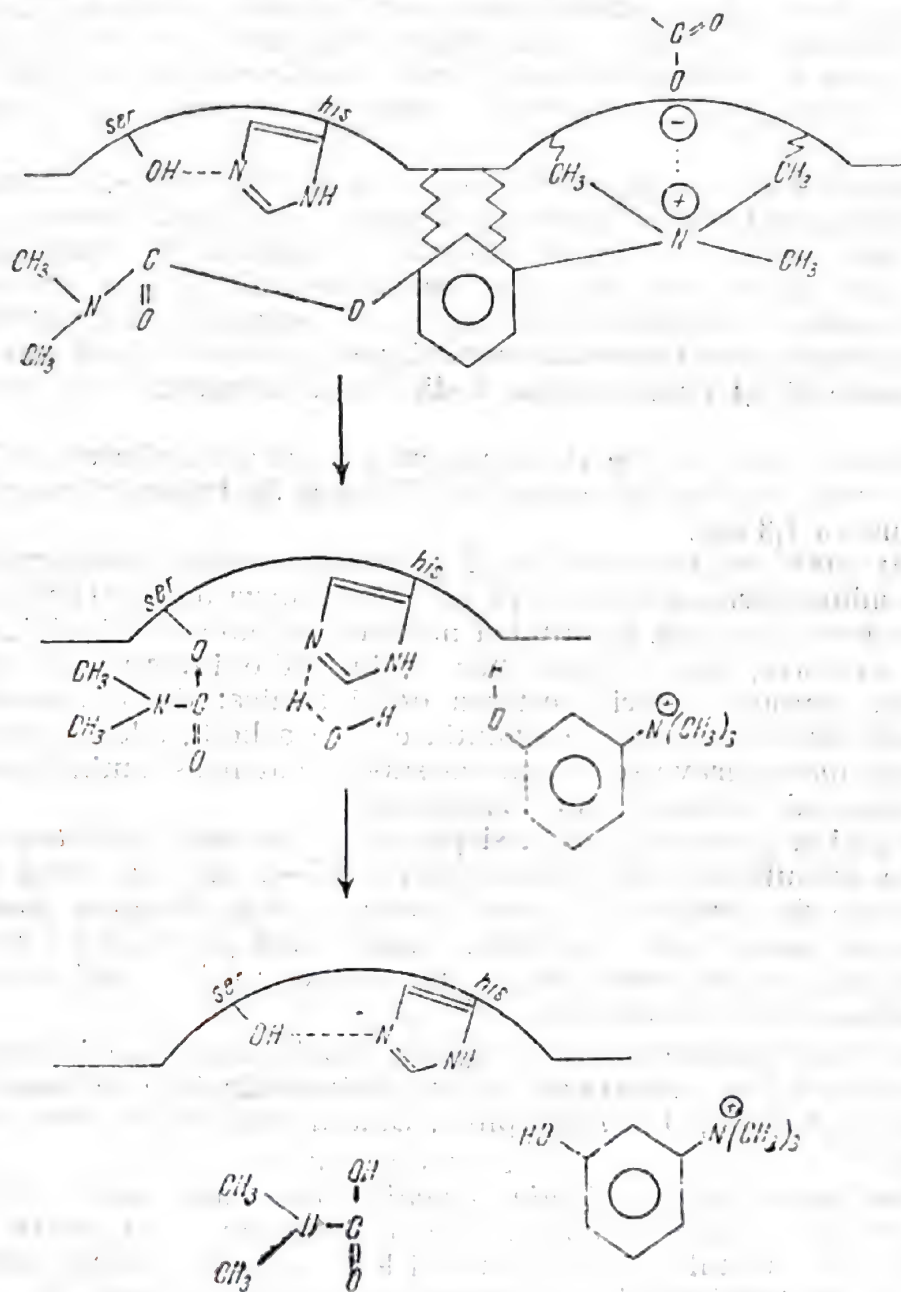


Fig. 83. — Interacțiunea colinesterază-neostigmină; hidroliza neostigminei și altor esteri carbamici durează de circa 1 milion de ori mai mult decât cea a acetilcolinei, timp în care enzima este blocată competitiv.

repetarea aceleiași doze după 20 minute, pe cale subcutanată sau intramusculară; uneori, este necesară internarea într-o unitate specializată pentru asistarea respirației. La bolnavii cu miastenie, supradozarea provoacă înrăutățirea stării clinice — suprimarea temporară a medicației,

nale, bradicardie (acțiuni muscarinice), tresăriri și fasciculații ale mușchilor striati (acțiuni nicotinice). Reacțiile adverse muscarinice pot fi prevenite prin injectarea subcutanată de atropină 0,25—0,50 mg. Tratamentul crizei colinergice impune injectarea intravenoasă de 0,5 mg atropină și

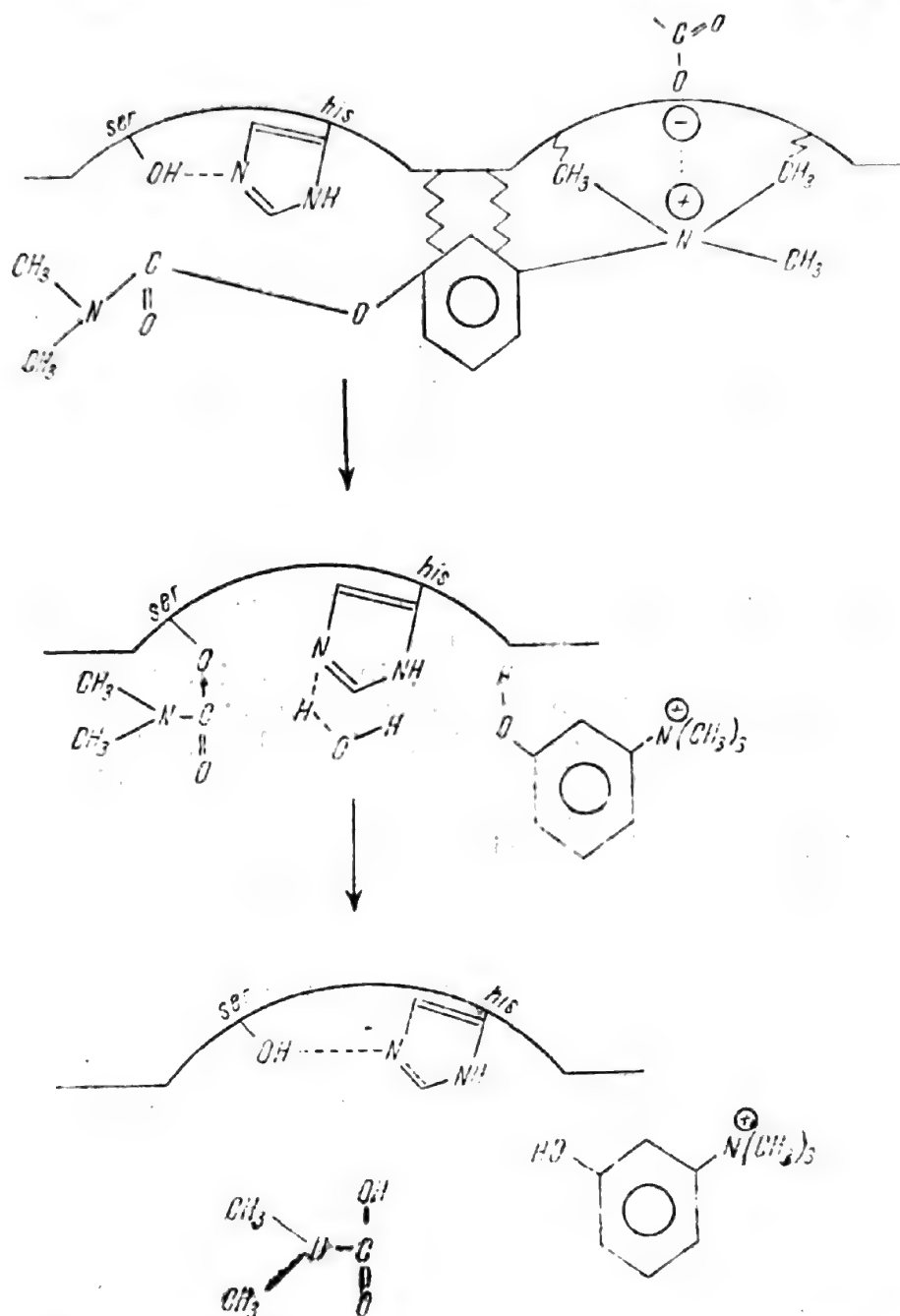


Fig. 83. — Interacțiunea colinesterază-neostigmină; hidroliza neostigminei și altor esteri carbamici durează de circa 1 milion de ori mai mult decât cea a acetilcolinei, timp în care enzima este blocată competitiv.

repetarea aceleiași doze după 20 minute, pe cale subcutanată sau intramusculară; uneori, este necesară internarea într-o unitate specializată pentru asistarea respirației. La bolnavii cu miastenie, supradozarea provoacă înrăutățirea stării clinice — suprimarea temporară a medicației,



urmată de reajustarea dozei, reface eficacitatea terapeutică. Blocul joncțional provocat de curarizantele depolarizante este agravat de către anticolinesterazice.

Anticolinesterazicele sînt contraindicate în toate situațiile în care stimularea colinergică este dăunătoare: astm bronșic, boală Parkinson. Obstrucția mecanică intestinală sau urinară reprezintă contraindicații, care trebuie avute în vedere îndeosebi cînd anticolinesterazicele sînt folosite pentru prevenirea și tratamentul distensiei postoperatorii și retenției urinare.

Neostigmina (*neostigmine bromide* sau *methylsulfate*, *miostin*, *neoeserin*, *prostigmin*) este un carbat derivat cuaternar de amoniu, obținut prin sinteză. Se fixează de colinesterază, pe care o blochează temporar (enzima carbamilată prin hidroliza medicamentului este relativ stabilă). Ca și alți compuși cuaternari de amoniu are oarecare *selectivitate de acțiune la nivelul plăcii terminale motorii*, pe care o stimulează atît ca anticolinesterazic cît și prin acționarea directă a receptorilor colinergici nicotinici.

Absorbția digestivă este slabă, raportul între doza eficientă orală și cea eficientă intravenos fiind de circa 30/1. Timpul de înjumătățire plasmatic este în jurul a 1,3 ore.

Pentru *controlul simptomatic al miasteniei grave*, neostigmina (bromura) se administrează obișnuit pe cale orală, doza uzuală fiind de 15 mg la intervale de 2—4 ore. Cantitatea necesară trebuie însă individualizată. Emoțiile excesive, efortul fizic marcat, infecțiile intercurrente, perioada menstruală, impun uneori creșterea dozei zilnice; de asemenea dozele trebuie ajustate în funcție de evoluția clinică a bolii, adesea capricioasă. În cazurile foarte grave se injectează subcutanat neostigmină metilsulfat 0,5 mg, repetînd pînă la cel mult 2,5 mg/zi.

Neostigmina poate fi folosită și pentru *diagnosticul miasteniei grave*. Injectarea subcutanată sau intravenoasă a 0,5—1 mg (precedată eventual de o injecție de atropină 0,25 mg, pentru a evita reacțiile muscarinice nedorite) provoacă, după 15 minute, o ameliorare progresivă a sindromului miastenic, cu reducerea ptozei, atenuarea, apoi dispariția diplopiei, îndepărtarea oboselii musculare.

Pentru *decurarizare* (curarizante antidepolarizante) se injectează intravenos 0,5—2,5 mg neostigmină (cu 5 minute înainte se introduce, pe aceeași cale, 0,25—0,50 mg atropină). Starea ventilatorie trebuie urmărită cu grijă.

Piridostigmina (*pyridostigmine bromide*, *mestinon*) este un alt carbat derivat cuaternar de amoniu. Comparativ cu neostigmina, potența este mai mică, efectul se instalează mai lent — la 2 ore după administrarea orală și este mai durabil — se menține 3—6 ore. Se pot folosi și comprimate retard, care au o durată de acțiune de 6—8 ore. Dozele utile în miastenia gravă sînt de 120—900 mg/zi, fracționat la 6 ore. În cazuri grave piridostigmina poate fi administrată parenteral.

Ambenoniul (*ambenonium chloride*, *mytelase*) este un compus bis-cuaternar de amoniu care are afinitate mare pentru colinesteraze, de care se leagă, blocîndu-le reversibil (fără ca molecula medicamentului să sufere modificări). Efectul începe la 15—20 minute după ingestie, este maxim la 3—4 ore și se termină după 5—6 ore. Dozele utile în miastenie





sînt de 30—100 mg/zi, fracționat la intervale de 6 ore. Ca pentru toate anticolinesterazicele folosite în miastenie, dozarea trebuie individualizată cu grijă.

Edrofoniul (*edrophonium chloride, tensilon*) este un analog al neostigminei, lipsit de gruparea carbamil. Datorită legării reversibile de colinesteraze și eliminării rapide prin urină, are acțiune de scurtă durată.

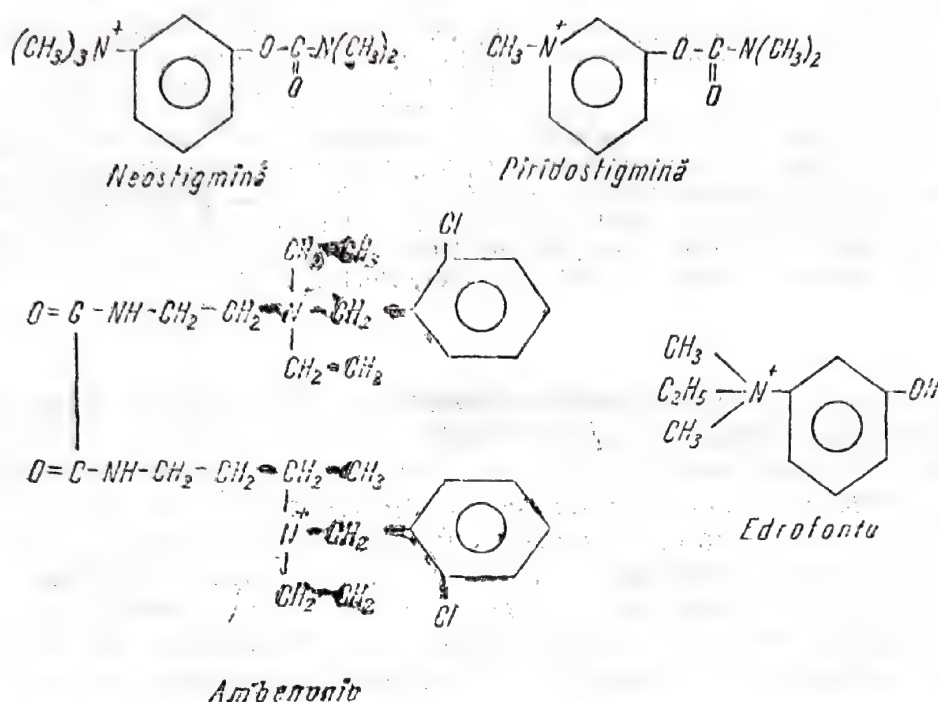


Fig. 84. — Structura chimică a unor anticolinesterazice utilizate pentru stimularea musculaturii striate.

Este util pentru *diagnosticul miasteniei* — injectarea intravenoasă a 2 mg (în decurs de 15—30 secunde), la care se adaugă încă 8 mg dacă efectul nu apare după 45 secunde, provoacă în 30—60 secunde o ameliorare caracteristică, care se menține aproximativ 10 minute. Poate fi folosit și ca antagonist al curarizantelor antidepolarizante, câte 10 mg injectate intravenos și repetate după nevoie, pînă la cel mult 40 mg.

#### PREPARATE MEDICAMENTOASE ROMÂNEȘTI

**Miostin** — comprimate conținînd neostigmină bromură 15 mg (flacon cu 20 bucăți); fiole a 1 ml soluție apoasă injectabilă conținînd neostigmină metilsulfat 0,5 mg (cutie cu 10 bucăți).

#### BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

ARSENI C., KASSIAN A., BRATU S., POBORAN C. — Hipokaliemii periculoase date de succinilcolină la bolnavii cu paralizii musculare întinse, *Chirurgia*, 1974, 23, 2; CHEYMOL J. (red.). — Neuromuscular blocking and stimulating agents, *International encyclopedia of pharmacology and therapeutics*, sect. 14, Pergamon Press, Oxford, 1972; COLQUHOUN D. — Mechanisms of drug action on the vo-

luntary muscle and plate, *Ann. Rev. Pharmacol.*, 1975, 15, 307; DRACHMAN D. H. — Miastenia gravis, *New Engl. J. Med.*, 1978, 298, p. 136 și 186; FAMBROUGH D. — Control of acetylcholine receptors in skeletal muscle, *Physiol. Rev.*, 1979, 59, p. 165; FELDMAN S. — Neuromuscular blocking drugs, in *A practice of anaesthesia*, CHURCHILL-DAVIDSON H. C., WYLIE W. D. (red.), 865—911, Ed. Saunders, Philadelphia, 1978; KARCZMAR A. G. (red.). — Anticholinesterase agents, *International encyclopedia of pharmacology and therapeutics*, sec. 13, Pergamon Press, Oxford, 1970; KATZ R. (red.) — Muscle relaxants, *Excerpta Medica*, Amsterdam, 1975; KHARKKEVICH D. A. — New curare-like agents, *J. Pharm. Pharmacol.*, 1974, 26, p. 153; LITARCZEK G., CRISTEA I., FĂGARĂȘANU R. — Pancuronium și alcuronium, două relaxante competitive (comparație prin testul dublu-orb), *Chirurgia*, 1972, 21, 10, p. 935; MENGES G., CARDAN E., SCHEERER R. — Modificările potasiului seric după succinilcolină, *Chirurgia*, 22, 1, p. 83; MIYAMOTO M. D. — The action of cholinergic drugs on motor nerve terminals, *Pharmacol. Rev.*, 1978, 29, p. 221; PINDER R. M., BROGDEN R. N., SPEIGHT T. M., AVERY G. S. — Dantrolene sodium, *Drugs*, 1977, 13, p. 3; SPEIGHT T. M., AVERY G. S. — Pancuronium bromide, *Drugs*, 1972, 4, p. 163; STENLAKE J. B. — Molecular interaction at the cholinergic neceptor in neurmuscular blockade, *Progr. Med. Chem.*, 1979, 16, p. 257; ZAIMIS E. (red.) — Neuromuscular junction, Ed. Springer, Berlin, 1976.



## 26. MEDICAȚIA OFTALMOLOGICĂ

Medicația oftalmologică cuprinde substanțe utile terapeutic și substanțe folosite în scop diagnostic (midriatice, cicloplegice, coloranți). Majoritatea medicamentelor aparțin terapiei generale — de exemplu antiinflamatoarele, îndeosebi glucocorticoizii, vasodilatatoarele sau chimioterapicele și antibioticele. Pot fi considerate ca specifice acestei specialități substanțele care acționează asupra mușchilor irisului, provocând mioză sau midriază, cele care acționează asupra mușchilor ciliari, provocând spasm de acomodare sau cicloplegie și cele care modifică presiunea intraoculară; lacrimile artificiale, utile în keratitele uscate, pot fi incluse în această grupă.

Ochii sînt organe avantajoase pentru studiul de farmacologie clinică prin poziția lor, care îi face ușor abordabili, prin caracterul dublu (un ochi poate fi folosit ca martor față de celălalt) și prin mijloacele tehnice disponibile, care permit cuantificarea și obiectivarea unor fenomene fiziologice sau fiziopatologice — măsurarea presiunii intraoculare și a coeficientului de scurgere a umorii apoase (tonometrie, tonografie), a unghiului iridocorneean (gonioscopie), a diametrului pupilei (pupilometrie, pupilografie), a grosimii corneei (pahimetrie), a profunzimii camerei anterioare, ca și a unor fenomene electrice (electrooculogramă, electroretinogramă, potențiale vizuale evocate).

Medicamentele folosite în oftalmologie se *administrează sistemic*, dar în majoritate *local*. Administrarea topică asigură concentrații adecvate pentru tratamentul bolilor părții externe și a segmentului anterior al ochiului; injectarea subconjunctivală și în capsula Tenon, realizează concentrații superioare. Pentru tratamentul afecțiunilor oculare posterioare este necesară administrarea sistemică sau injectarea retrobulbară.

*Administrarea topică* este eficace pentru alcaloizi, steroizii cortizonici, anestezicele locale, diferite chimioterapice și antibiotice. Medicamentele introduse în sacul conjunctival, sub formă de *colire*, se elimină repede, în mare parte prin căile de excreție a lacrimilor, dar concentrația mică necesară pentru acțiune permite menținerea efectului un timp relativ îndelungat. Apăsarea cu degetul pe cantul intern întîrzie scurgerea prin canalele lacrimale. *Unguentele* prelungesc efectul local, protejează ochiul

și sînt mai puțin diluate de către lacrimi decît soluțiile sau suspensiile. Bazele folosite pentru unguentele oftalmice — vaselină, lanolină, ulei de arahide — au oarecare toxicitate pentru endoteliul corneean, de aceea această formă farmaceutică trebuie evitată în prezența leziunilor corneene, ca și în caz de intervenții intraoculare. *Irigația* continuă asigură concentrații locale constante și exercită un efect de spălare, fiind avantajoasă uneori în infecțiile locale (soluții de antibiotice) sau în caz de arsuri chimice acute. Alte modalități, mai rar întrebuintate, care mențin *concentrații active local timp mai îndelungat*, constau în folosirea de vehicule viscoase (alcool polivinilic, metilceluloză), inserția în fundul de sac inferior de mici tampoane de vată îmbibate în soluții oftalmice, aplicarea de lentile de contact hidrofile cuprinzînd substanța activă, sau introducerea în sacul conjunctival de membrane din polimeri, fine, moi, semipermeabile, care sînt drept depozit pentru medicamente. Aceste forme moderne sînt de multe ori avantajoase în situațiile care necesită tratament prelungit (de exemplu în glaucom), dar nu sînt întotdeauna bine suportate.

Administrarea topică permite trecerea unor medicamente prin corneea sau conjunctivă și sclerotică. Prezența grupărilor nepolare (liposolubile) și polare (hidrosolubile) în aceeași moleculă (primele traversează ușor epiteliul și endoteliul corneean, ultimele stroma), ca și caracterul hipoton al soluțiilor, favorizează absorbția; agenții tensioactivi — de exemplu benzalkoniul — adăugați în scop conservant, cresc de asemenea absorbția. Inflamația oculară și vasodilatația măresc absorbția și scurtează timpul de acțiune locală a medicamentelor topice.

*Injectarea subconjunctivală și în capsula Tenon* depășește bariera conjunctivală și corneeană, permițînd pătrunderea prin sclerotică și corpii ciliari. Este de ales pentru medicamentele care trec greu prin corneea, în tratamentul afecțiunilor segmentului anterior, realizînd concentrații locale mari, cu evitarea unor efecte sistemice.

*Injectarea retrobulbară* asigură concentrații mari și durabile la nivelul segmentului posterior al ochiului.

*Administrarea pe cale generală* presupune traversarea membranei hematooculare (care se comportă asemănător barierei hematoencefalice), condiționată de liposolubilitate. Inflamația favorizează pătrunderea în ochi. Antibioticele și antiglaucomatoasele inhibitoare ale carboanhidrazei sînt exemple de medicamente folosite în administrare sistemică.

Ochiul reprezintă un loc de agresiune pentru o serie de medicamente care, administrate sistemic sau local, pentru a trata boli generale sau afecțiuni oftalmologice, provoacă *reații adverse oculare* — exemple sînt glucocorticoizii antiinflamatori și fenotiazinele neuroleptice. Invers, medicamente oftalmologice aplicate local — de exemplu midriaticele sau antiglaucomatoasele anticolinesterazice — pot fi cauză de reacții adverse sistemice.

## 26.1. MEDICAȚIA ANTIGLAUCOMATOASĂ

Glaucomul este caracterizat prin presiunea crescută a umorii apoase, care poate duce la leziuni opticoretiniene. Antiglaucomatoasele sînt medicamente capabile să scadă presiunea intraoculară. Ele acționează fie



prin *inhibarea formării umorii apoase* (secretată de corpii ciliari), fie prin *favorizarea scurgerii* acesteia prin spațiul trabecular din unghiul iridocornean către canalul Schlemm, fie prin *extragerea osmotică a apei* din umoarea apoasă.

Glaucumul primar cronic simplu sau cu unghi (iridocornean) deschis, ca și glaucomul secundar (care poate apare, de exemplu, după extracția

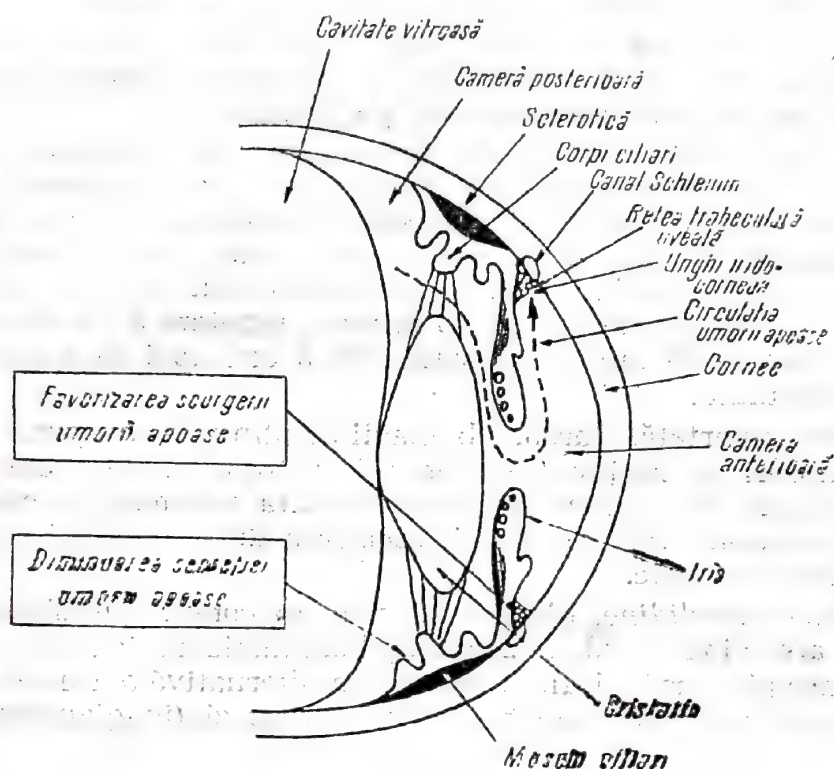


Fig. 85. — Circulația umorii apoase și modalitățile de scădere a presiunii intraoculare.

cristalinului), beneficiază de tratamentul medical cu agenți care scad presiunea umorii apoase. Glaucomul primar acut congestiv, cu unghi închis, impune inițial un tratament medical de urgență, care urmărește scăderea rapidă a presiunii intraoculare către valorile normale, după care se trece la corectarea chirurgicală a scurgerii deficitare a umorii apoase.

### 26.1.1. PARASIMPATOMIMETICELE ANTIGLAUCOMATOASE

Parasimpatomimeticele provoacă, la nivelul ochiului, *mioză*, prin contractia mușchiului circular (sfincter) al irisului, *spasm de acomodare* cu focalizarea vederii pentru aproape, prin contractia mușchiului ciliar și *scăderea presiunii intraoculare*. Micșorarea presiunii umorii apoase se datorește, în principal, favorizării scurgerii sale, prin modificarea configurației unghiului iridocornean, secundar miozei și prin lărgirea ochiurilor rețelei trabeculare de la acest nivel, ca urmare a contractiei mușchiului ciliar. Efectele oculare ale parasimpatomimeticelor sînt consecința acționării directe a receptorilor colinergici muscarinici.

**Pilocarpina** este un alcaloid din *Pilocarpus*, cu proprietăți parasimpatomimetice. Deoarece are un indice terapeutic mic, nu este folosită practic decât în aplicare locală, la nivelul ochiului. Utilizarea sistemică este limitată la cazurile de intoxicație acută cu atropină sau alte substanțe parasimpatolitice.

Introdusă în sacul conjunctival, în concentrații terapeutice, provoacă scăderea presiunii intraoculare, mai evidentă la glaucomatoși.

Efectul, proporțional cu doza, începe după 10—15 minute, este maxim după circa 1/2 oră și se menține 4—8 ore. În același timp se produc mioză și spasm de acomodatie (care este mai puțin durabil).

Se administrează obișnuit sub formă de colir, conținând *nitrat* sau *clorhidrat* de pilocarpină 0,5—4%. Este indicată, ca tratament de durată, în glaucomul cronic simplu și glaucomul secundar, unde se recomandă 2—5 instilații/zi. Există și preparate farmaceutice de depozit (ocuser), cu efect prelungit până la 7 zile. În glaucomul acut congestiv se fac instilații cu soluția 4% la fiecare 5—15 minute, repetate de 5—6 ori, în continuare la fiecare 30 minute, repetate de 3 ori, apoi în funcție de presiunea intraoculară.

Este bine suportată. Rareori, bolnavii se plîng, la începutul tratamentului, de dureri în regiunea sprincenelor; spasmul de acomodatie este uneori neplăcut. Cu timpul se poate dezvolta *toleranța* la efectele oculare, fiind necesară mărirea dozei, asocierea de adrenalină sau trecerea la un anticolinesterazic.

**Aceclidina** (*aceclidine, glaucostat*) este un compus de sinteză înrudit chimic cu arecolina (alcaloid parasimpatomimetic toxic). Are proprietăți asemănătoare pilocarpinei, fiind folosită ca alternativă a acesteia. Se aplică sub formă de colir 2%, câte 3—4 instilații pe zi (în glaucomul cronic).

### 26.1.2. ANTICOLINESTERAZICELE ANTIGLAUCOMATOASE

Anticolinesterazicele, administrate topic, provoacă mioză, spasm de acomodatie și scad presiunea intraoculară; de asemenea produc congestia conjunctivei. *Efectul hipotensiv ocular* este mai intens decât pentru pilocarpină. Toleranța se instalează mai lent și este mai puțin frecventă. Mecanismul scăderii presiunii intraoculare este același ca pentru parasimpatomimetice. Receptorii muscarinici nu sînt acționați direct, ci prin intermediul mediatorului colinergic, acumulat datorită protejării de inactivarea prin colinesterază.

Efectul hipotensiv este uneori precedat de o creștere trecătoare a presiunii intraoculare, atribuită vasodilatației locale și mării permeabilității barierei dintre sînge și umoarea apoasă. În anumite cazuri, cînd mioza este excesivă, trecerea umorii apoase din camera posterioară în cea anterioară este îngreunată, atît datorită dimensiunilor mici ale pupilei, cît și funcționării ca o valvă a irisului aplicat pe capsula cristalinului. Dacă unghiul iridocorneean este îngust, acumularea umorii în camera posterioară poate declanșa criza glaucomatoasă, de aceea anticolinesterazicele trebuie folosite cu multă prudență la bolnavii cu glaucom cu unghi îngust.



**Fizostigmina** (*physostigmine*), cunoscută și sub numele de *ezerină* (*eserine*), alcaloid conținut în semințele de *Physostigma venenosum*, este un *anticolinesterazic cu acțiune reversibilă*. Aplicată local, în concentrație terapeutică, provoacă mioză și scăderea presiunii intraoculare în 10—30 minute, efectul menținându-se 24—48 ore; spasmul de acomodare este de durată mai scurtă. Se folosește în tratamentul glaucomului cronic sim-

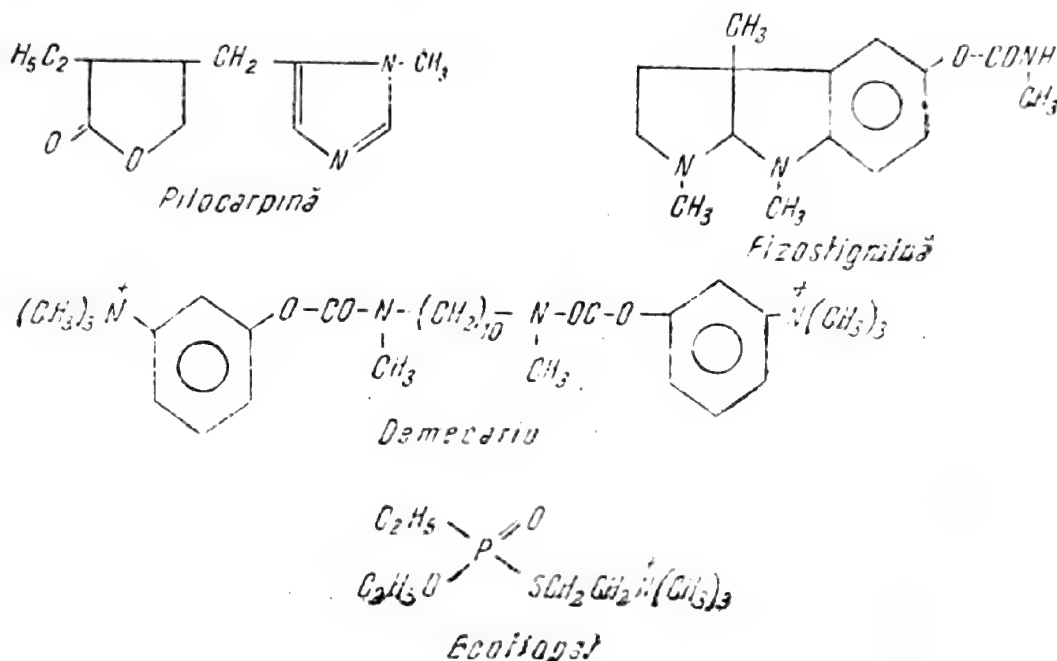


Fig. 86. — Structura chimică a unor parasimpatomimetice și anticolinesterazice folosite în tratamentul glaucomului.

plu, sub formă de *fizostigmină salicilică*, în soluție 0,25—1%, 4—8 instilații/zi. În glaucomul acut congestiv se poate asocia pilocarpinei.

Este uneori cauză de iritație locală (mai ales soluția apoasă, păstrată la lumină), iar la unii bolnavi provoacă dureri în regiunea sprâncenelor. Nu este avantajoasă în cură prelungită, deoarece poate produce hipertrofia foliculară a conjunctivei.

**Demecariul** (*demecarium bromide*, *tosmilen*), un compus biscuaternar de amoniu înrudit cu neostigmina, este alt anticolinesterazic reversibil. Efectul de scădere a presiunii intraoculare este asemănător celui al fizostigminei. Se folosește în soluție 0,12—1% (obișnuit 0,25%), câte 2 instilații/zi. Se poate administra timp îndelungat. Soluțiile concentrate pot provoca fenomene toxice sistemice de tip muscarinic.

**Ecotiapatul** (*ecothiopate iodide*) este un compus organofosforic, anticolinesterazic ireversibil. Are efect de scădere a presiunii oculare intens și durabil — se instalează în 15—30 minute și se menține 1—2 săptămâni. Este de ales în cazurile de glaucom cronic simplu, rezistent la pilocarpină și alte medicamente. Se folosește în soluție 0,03—0,25%, în aplicații locale, de 1—2 ori/zi.

**Fizostigmina** (*physostigmine*), cunoscută și sub numele de *ezerină* (*eserine*), alcaloid conținut în semințele de *Physostigma venenosum*, este un **anticolinesterazic cu acțiune reversibilă**. Aplicată local, în concentrație terapeutică, provoacă mioză și scăderea presiunii intraoculare în 10—30 minute, efectul menținându-se 24—48 ore; spasmul de acomodare este de durată mai scurtă. Se folosește în tratamentul glaucomului cronic sim-

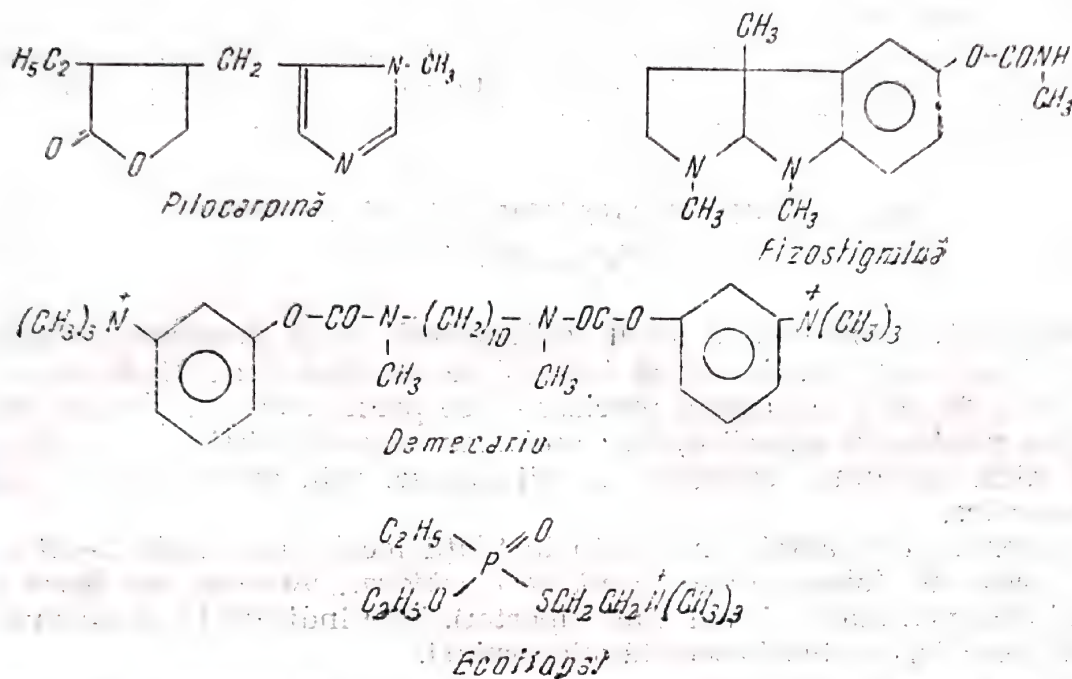


Fig. 86. — Structura chimică a unor parasimpatomimetice și anticolinesterazice folosite în tratamentul glaucomului.

plu, sub formă de **fizostigmină salicilică**, în soluție 0,25—1%, 4—8 instilații/zi. În glaucomul acut congestiv se poate asocia pilocarpinei.

Este uneori cauză de iritație locală (mai ales soluția apoasă, păstrată la lumină), iar la unii bolnavi provoacă dureri în regiunea sprâncenelor. Nu este avantajoasă în cură prelungită, deoarece poate produce hipertrofia foliculară a conjunctivei.

**Demecariul** (*demecarium bromide*, *tosmilen*), un compus biscuaternar de amoniu înrudit cu neostigmina, este alt anticolinesterazic reversibil. Efectul de scădere a presiunii intraoculare este asemănător celui al fizostigminei. Se folosește în soluție 0,12—1% (obișnuit 0,25%), câte 2 instilații/zi. Se poate administra timp îndelungat. Soluțiile concentrate pot provoca fenomene toxice sistemice de tip muscarinic.

**Ecotiopatul** (*ecothiopate iodide*) este un compus organofosforic, anticolinesterazic ireversibil. Are efect de scădere a presiunii oculare intens și durabil — se instalează în 15—30 minute și se menține 1—2 săptămâni. Este de ales în cazurile de glaucom cronic simplu, rezistent la pilocarpină și alte medicamente. Se folosește în soluție 0,03—0,25%, în aplicații locale, de 1—2 ori/zi.



Tratamentul îndelungat cu concentrații mari, aplicate frecvent, dezvoltă, îndeosebi la bătrâni, o *cataractă specifică*, cu opacități în cristalin, precedată de vacuole în corticala anterioară. Această reacție adversă, rară pentru pilocarpină și fizostigmină, este frecventă pentru anticolinesterazicele organofosforice. Absorbția ecotiopatului poate provoca *fenomene muscarinice nedorite*: colici abdominale, bronhospasm, bradicardie (se administrează atropină). Astmul bronșic, boala ulcerosă și afecțiunile spastice gastrointestinale reprezintă contraindicații. În condițiile curelor prelungite se produce o inhibare persistentă a activității pseudocolinesterazei, care crește sensibilitatea la suxametoniu — medicația trebuie întreruptă la 4—6 săptămâni înaintea administrării curarizantului.

### 26.1.3. SIMPATOMIMETICELE FOLOSITE CA ANTIGLAUCOMATOASE

**Adrenalina**, instilată în sacul conjunctival, scade presiunea intraoculară. Efectul este maxim după 4 ore și se menține circa 24 de ore. Mecanismul de acțiune nu este precizat — se presupune că intervine *diminuarea producerii umorii apoase secundar vasoconstricției* și, în măsură mai mică, facilitarea scurgerii umorii apoase, prin acțiuni alfa și beta-adrenergice.

Adrenalina se administrează în instilații locale, în soluție 1—2%, de 1—2 ori/zi. Se folosește sub formă de *clorhidrat*, *bitartrat* sau *borat* (ultimele două sunt mai stabile și mai bine suportate). Este indicată în glaucomul cu unghi deschis, de obicei asociată pilocarpinei.

Ca efecte nedorite au fost semnalate dureri în regiunea sprincenelor și a frunții. Utilizarea îndelungată poate determina *congestia conjunctivală* și apariția de puncte pigmentare melaninice în conjunctivă, chiar în cornee. Dozele mari pot fi cauză de efecte nedorite sistemice adrenergice: paloare, hipertensiune, aritmii, tremor. Este contraindicată în glaucomul cu unghi îngust (risc de creștere a presiunii intraoculare) și în prezența bolilor cardiovasculare.

**Fenilefrina** (*phenylephrine*, *neosynephrine*), în soluție 10%, este folosită ca o alternativă a adrenalinei în glaucom. Soluțiile mai diluate (1—2%) sînt utilizate limitat pentru acțiunea midriatică, în vederea examenului fundului de ochi și ca mijloc de profilaxie a sinechiei posterioare în uveită.

TABELUL LXIII

#### TRATAMENTUL MEDICAMENTOS AL GLAUCOMULUI

**Glaucom acut congestiv** (tratamentul crizei): *fizostigmină salicilică* 1% + *pilocarpină nitrică* 4% (instilații frecvente), la care se asociază, ca medicație adjuvantă, *acetazolamidă* (i. v.), *manitol* (i. v.) sau *glicerol* (oral).

**Glaucom cronic simplu**: *pilocarpină nitrică* 0,5—4% (local), asociat eventual cu *adrenalină* 1—2% (local); în caz de rezistență se recurge la *acetazolamidă* (oral), *fizostigmină salicilică* 0,25—1%, *demecariu bromură* 0,12—1% sau, în cazurile severe, *ecotiopat iodură* 0,03—0,25% (local); ca alternativă, *timolol maleat* 0,25—0,50% (local).

#### 26.1.4. BLOCANTELE BETA-ADRENERGICE FOLOSITE CA ANTIGLAUCOMATOASE

Blocantele beta-adrenergice, administrate local sau sistemic, provoacă scăderea presiunii intraoculare, care se menține citeva ore și are valori similare celei produse de pilocarpină. Mecanismul de acțiune nu este cunoscut — se presupune o scădere a producerii umorii apoase.

**Timololul** (*timolol*, *timoptic*, *timoptol*), instilat în sacul conjunctival în concentrație terapeutică, provoacă scăderea presiunii intraoculare, atît cînd aceasta este normală, cît și în glaucom. Efectul începe după circa 20 de minute, este maxim la 1—2 ore și se menține pînă la 24 ore. Diametrul pupilei nu este modificat, nu se produce spasm de acomodare.

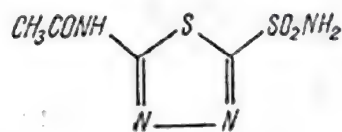
Se folosește sub formă de *maleat*, în soluție 0,25 sau 0,50%, cite o picătură în ochiul bolnav, de 1—2 ori/zi (se recomandă doza minimă activă). Este indicat în glaucomul cronic simplu și în glaucomul secundar. La nevoie se poate asocia cu pilocarpină, anticolinesterazice sau acetazolamidă.

Timololul este obișnuit bine suportat. Bolnavii se plîng uneori de iritație locală, lacrimație, senzație de ceață, cefalee. Trebuie folosit cu prudență în situațiile care contraindică medicația blocantă beta-adrenergică: astm, bradicardie, insuficiență cardiacă.

#### 26.1.5. ACETAZOLAMIDA ȘI ALTE INHIBITOARE ALE CARBOANHIDRAZEI

**Acetazolamida** (*acetazolamida*, *diamox*, *ederen*) este o sulfamidă heterociclică cu acțiune diuretică slabă, repede autolimitată, care se datorește inhibării carboanhidrazei. Administrată pe cale generală provoacă scăderea presiunii intraoculare. Efectul se instalează după 20—90 minute de la administrarea orală, este maxim la 3—5 ore și durează 4—8 ore. Medicamentul *micșorează secreția umorii apoase*, ca urmare a *inhibării carboanhidrazei*; acțiunea este independentă de echilibrul acidobazic.

Acetazolamida se asociază pilocarpinei, atunci cînd aceasta nu reușește să controleze presiunea intraoculară la bolnavii cu glaucom cronic simplu. Se administrează oral, în doze de 125 mg la fiecare 12 ore, pînă la 250 mg la fiecare 4 ore, în funcție de situație. Poate fi utilă și în glaucomul acut congestiv, unde se injectează intravenos lent 0,5—1 g în 10 ml apă distilată.



*Acetazolamidă*

Fig. 87. — Structura chimică a acetazolamidei.

Dozele mari pot fi cauză de tulburări digestive, nervozitate, tremor, depresie, ataxie — se reduce doza sau se oprește temporar medicația. Tratamentul trebuie efectuat sub controlul funcției hepatice, renale și a formulei sanguine. Utilizarea la diabetici și în prezența acidozei impune prudență. Este contraindicată la bolnavii cu insuficiență hepatică, insuficiență renală sau insuficiență suprarenală severă, ca și la cei cu alergii la sulfamide.

**Diclofenamida** (*diclofenamide*) este alt inhibitor de carboanhidrază folosit în tratamentul glaucomului.



### 26.1.6. AGENȚII HIPEROSMOTICI

Această grupă de antiglaucomatoase cuprinde medicamente care, administrate în cantități mari pe cale generală, cresc osmolaritatea plasmăi, determinând *extragerea apei din umoarea apoasă*, cu scăderea presiunii intraoculare. Sînt folosiți ca medicație adjuvantă în glaucomul acut congestiv, ca și pre- și postoperator, în intervențiile oftalmologice. Pot fi de asemenea utili pentru scăderea presiunii și volumului lichidului cefalorahidian și a masei cerebrale, înaintea operațiilor pe creier. Aceeași acțiune osmotică este avantajoasă, în anumite situații, în scop diuretic.

Manitolul (*mannitol*) se utilizează în soluție 10% sau 20%. Doza utilă este de 1,5—2 g manitol/kg, introduși în decurs de 30—60 minute. Este indicat în criza de glaucom acut congestiv, pentru realizarea deshidratării intraoculare. Ca reacții adverse poate provoca greață, vomă, sete, cefalee, amețeli, febră și frisoane, dureri precordiale. Este contraindicat în prezența edemului și congestiei pulmonare, insuficienței cardiace, sîngerărilor intracraniene.

Glicerolul sau *glicerina* se administrează oral, în soluție 50% (în suc de fructe), 0,7—1,5 ml/kg. Poate fi cauză de cefalee, sete, greață.

### 26.2. MIDRIATICELE ȘI CICLOPLEGICELE

*Parasimpatoliticele* provoacă midriază, cicloplegie (sau paralizia acomodatiei) și, în anumite condiții, cresc presiunea intraoculară.

Midriaza și cicloplegia se datoresc împiedicării controlului colinergic excitomotor la nivelul mușchiului circular al irisului, respectiv al mușchiului ciliar. Aceste efecte sînt evidente în cazul aplicării locale și relativ slabe pentru dozele obișnuite administrate sistemic. Midriaza apare începînd de la doze mai mici decît cele care produc cicloplegia. Pilocarpina și anticolinesterazicele antagonizează specific ambele efecte.

*Midriaza* este indicată pentru *examenul fundului de ochi*. Este indispensabilă în *tratamentul uveitelor*, în vederea desfacerii sau prevenirii aderențelor dintre iris și cristalin, care pot complica irita acută, iridociclita sau keratita. De asemenea este utilă în vederea intervenției chirurgicale pentru cataractă. Cînd este prelungită, midriaza poate fi cauză de efecte nedorite — fotofobie, cefalee — datorită împiedicării adaptării la lumină.

*Cicloplegia* poate fi utilă terapeutic în *iridociclită* și *coroidită*. Este uneori indicată după intervenția pentru cataractă. De asemenea, prin aplatizarea cristalinului, permite *măsurarea precisă a erorilor de refracție*, în cadrul diagnosticului oftalmologic. Ca o consecință nedorită, cicloplegia tulbură vederea de aproape, cristalinul fiind focalizat pentru depărtare.

Parasimpatoliticele, aplicate local sau administrate sistemic, cresc presiunea intraoculară la bolnavii cu glaucom. Ca mecanism, acest efect se datorește îngreunării scurgerii umorii apoase, atribuită închiderii unghiului iridocorneean de către baza irisului (secundar midriazei) și micșorării orificiilor trabeculului din fundul acestui unghi (secundar relaxării muș-

chiului ciliar). Fenomenul este *periculos în glaucomul cu unghi îngust*, putînd fi cauză de orbire — parasimpatoliticele sînt strict contraindicate.

Absorbția parasimpatoliticele instilate în sacul conjunctival este obișnuit lipsită de importanță. Totuși, dozele mari pot fi cauză de fenomene nedorite atropinice sistemice. Riscul acestora este minim dacă se apasă cîteva minute pe cantul intern al ochiului, în vederea împiedicării scurgerii prin canalul nazolacrimal, respectiv a micșorării suprafeței de absorbție.

**Atropina**, sub formă de sulfat, în soluție 1%, o picătură instilată în sacul conjunctival, provoacă midriază și cicloplegie marcate. Midriaza este maximă după 30—40 de minute și se menține pînă la 7—12 zile; cicloplegia este maximă după 1—3 ore și se menține 7—14 zile. Doza obișnuită orală (0,5 mg) nu modifică practic dimensiunea pupilei și nu relaxează mușchiul ciliar. Alcaloidul crește mult presiunea umorii apoase în glaucomul cu unghi închis, atît cînd este administrat topic, cît și sistemic.

Atropina este de ales în tratamentul iritei, iridociclitei și keratitei, unde efectul durabil este avantajos. Pentru aceste indicații sînt necesare 2—3 instilații/zi. De asemenea este avantajoasă pentru diagnosticul viciilor de refracție, mai ales la copii, unde tonusul mare al mușchiului ciliar necesită o acțiune cicloplegică intensă. Folosirea pentru examenul fundului de ochi nu este potrivită, deoarece efectul de lungă durată provoacă supărări — fotofobie, cefalee, tulburări de vedere — nejustificate de o manoperă diagnostică care durează cîteva minute.

Atropina, instilată timp îndelungat, provoacă uneori iritație conjunctivală și edem al pleoapelor, care pot fi combătute printr-un antihistaminic. Uneori se instalează o *conjunctivită cronică*, care impune schimbarea medicamentului (de exemplu cu scopolamina).

Scopolamina sau *l-hioscina* are efecte asemănătoare atropinei. Midriaza și cicloplegia se instalează ceva mai rapid și se mențin, prima 3—7 zile, cea de-a doua 5—7 zile. Scopolamina se folosește sub formă de bromhidrat, în soluție 0,5%, avînd aceleași indicații ca atropina.

**Homatropina** are efecte oculare de durată mai scurtă decît atropina. Midriaza și cicloplegia, maxime după 30—60 de minute, dispar după 24 de

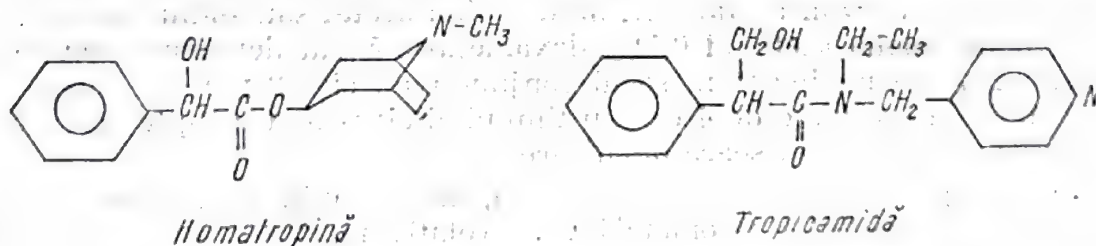


Fig. 88. — Structura chimică a homatropinei și tropicamidei.

ore sau ceva mai mult. Se folosește sub formă de bromhidrat, în soluție 1%. Este indicată pentru examenul fundului de ochi și pentru diagnosticul viciilor de refracție (cicloplegia nu este însă suficientă la copii).

**Tropicamida** (*tropicamide*, *mydriacyl*, *mydriaticum*, *mydrin*) are de asemenea efecte oculare de scurtă durată. Atît midriaza cît și cicloplegia





sînt maxime după 30 de minute și se mențin circa 6 ore, sau mai puțin. Se folosește în soluție 0,5—1%, fiind de ales pentru examenul fundului de ochi, pentru skiascopie, ca și înaintea intervențiilor pentru cataractă.

### 26.3. MEDICAȚIA CORTIZONICĂ ÎN OFTALMOLOGIE

Cortizonii sau glucocorticoizii se folosesc în oftalmologie pentru *efectul antiinflamator*. Ei împiedică procesul exsudativ, micșorează infiltrația celulară, reduc dilatația capilară și inhibă proliferarea. Efectul antiinflamator poate fi cuantificat în condiții clinice prin pahimetrie, adică prin măsurarea grosimii corneei — după intervenția pentru cataractă sau glaucom, de exemplu, medicația cortizonică permite revenirea la grosimea normală a corneei într-un timp de 3 ori mai scurt decît la martori.

Glucocorticoizii sînt utilizați în diferite afecțiuni inflamatorii și alergice ale ochiului. Prin eficacitatea remarcabilă au modificat prognosticul unor boli oculare severe, *îndeosebi al uveitelor* și au micșorat considerabil riscul pierderii vederii. Sînt indicați în: blefarite și conjunctivite alergice, keratite parenchimatoase și tulburări trofice ale corneei, zona oftalmică, irite și iridociclite, sclerite și episclerite, corioretinite, inflamația camerei anterioare, uveită posterioară difuză și coroidită, nevrită optică, oftalmie simpatcă. Cîteva afecțiuni ale segmentului anterior, care asociază inflamația și infecția, justifică utilizarea de asociații glucocorticoizi-antibiotice: blefarită marginală cu etiologie stafilococică sau mixtă, blefaroconjunctivită infecțioasă, ulcere corneene marginale, traumatisme chirurgicale, arsuri corneene chimice și termice.

Administrarea se face topic pentru boli ale părții externe și ale segmentului anterior al ochiului; instilarea în fundul de sac conjunctival realizează concentrații active în umoarea apoasă. Uneori sînt necesare injecții subconjunctivale și în capsula Tenon. În bolile segmentului posterior și în afecțiunile inflamatorii grave ale ochiului administrarea se face pe cale generală. Injecțiile retrobulbare pot fi folosite atunci cînd administrarea sistemică trebuie evitată.

*Preparatele topice oftalmologice* constau în suspensii, soluții (pentru esterii sodiu fosfat, solubili în apă) sau unguente, conținînd: **hidrocortizon** sau **hidrocortizon acetat** 1%, **prednisolon acetat** sau **sodiu fosfat** 0,1—1%, **triamcinolonă acetonid** 0,1%, **dexametazonă** sau **dexametazonă sodiu fosfat** 0,1%. Se instilează în sacul conjunctival, cîte 2 picături suspensie sau soluție la intervale de 4 ore, în timpul zilei; pentru noapte se preferă aplicarea unui unguent seara la culcare.

*Pe cale generală* se poate administra, de exemplu, **prednison** — pentru procesele acute se recomandă doze relativ mari (30 mg/zi, sau mai mult) timp de 2 săptămîni, după care doza se reduce treptat, pînă la suprimare.

Administrarea topică a preparatelor cortizonice poate fi cauză de reacții adverse, uneori însemnate. Glucocorticoizii pot *masca progresul infecțiilor*; cînd sînt asociați cu antibiotice dau uneori impresia rezolvării infecției (cînd în realitate este liniștită numai inflamația). *Keratita herpetică* constituie o *contraindicație*, deoarece cortizonii favorizează dezvoltarea infecției virotice și pot fi, indirect, cauză de opacifiere a corneei.



Glucocorticoizii, administrați topic, provoacă la circa 1/3 din oameni creșterea presiunii intraoculare. Se produce îngreunarea scurgerii umorii apoase, datorită îngustării ochiurilor rețelei trabeculare din unghiul irido-corneean, prin acumularea de mucopolizaharide. După o perioadă ce depășește 3 săptămâni de tratament local, se poate dezvolta un *glaucom cortizonic*. În condițiile administrării sistemice glaucomul poate apare după luni sau ani de tratament. Creșterea presiunii intraoculare se produce pe un anumit teren, determinat genetic și este mai frecventă la persoanele cu miopie mare și la diabetici. Glaucomul cortizonic este de tip cronic simplu (cu unghi larg) și determină, deseori, deficite de câmp vizual. Este de regulă reversibil la oprirea tratamentului (rareori persistă, mai ales dacă tratamentul a fost foarte îndelungat). Pentru prevenirea acestei reacții adverse se recomandă monitorizarea presiunii intraoculare, atunci cînd se fac instilații cu glucocorticoizi pe o perioadă care depășește 2 săptămâni. Cînd este posibil cortizonii trebuie evitați la bolnavii cu glaucom cronic simplu, deoarece pot determina rezistența bolii la tratament; în această situație pot fi folosiți steroizi care nu cresc presiunea intraoculară, cum sînt medrisonul (*medrysone*) și fluorometolona (*fluorometholone*).

Administrarea sistemică de glucocorticoizi, timp de 1 an sau mai mult, provoacă uneori o *cataractă* subcapsulară posterioară, de obicei ireversibilă. Această reacție adversă, mai frecventă la copii și la bolnavii cu poliartrită reumatoidă, impune controlul oftalmologic periodic pentru tratamentul îndelungat.

#### 26.4. ANTIBIOTICELE ȘI CHIMIOTERAPICELE FOLOSITE IN OFTALMOLOGIE

Antibioticele și chimioterapicele folosite în oftalmologie au ameliorat mult evoluția infecțiilor oculare și au redus considerabil cazurile de orbire de cauză infecțioasă. Ele pot fi administrate local sau pe cale generală. În infecțiile bacteriene acute ale conjunctivei se fac aplicații topice frecvente, la fiecare oră (în timpul zilei), în primele 2—3 zile. În infecțiile corneene antibioticele se administrează local, uneori sistemic; la nevoie se pot injecta subconjunctival pentru a realiza concentrații superioare. În cazul infecțiilor intraoculare este necesară administrarea pe cale generală, folosind doze mari, deoarece pătrunderea prin bariera hematooculară este limitată.

Alegerea antibioticului trebuie făcută în funcție de germenele infectant și sensibilitatea lui, dar identificarea din prelevările de la nivelul conjunctivei sau în umoarea apoasă nu este întotdeauna practicabilă. Infecțiile externe ale ochiului sînt provocate, de regulă, de stafilococ, pneumococ și pseudomonas (în ordinea descrescîndă a frecvenței).

Deoarece administrarea topică favorizează sensibilizarea (alergică), fenomen important mai ales pentru penicilină și permite dezvoltarea rezistenței microbiene, se apreciază că antibioticele majore, esențiale pentru tratamentul infecțiilor generale, nu trebuie aplicate local. Se preferă pentru uz topic antibioticele care obișnuit nu sînt folosite sistemic: neomicină (0,5%), polimixină B (0,1—1%), bacitracin (5 000 u.i./10 ml).



În cazul sulfonamidelor antibacteriene trebuie avută în vedere eficacitatea slabă a acestora în prezența puroiului, riscul dezvoltării rezistenței microbiene, ca și cel al sensibilizării organismului. Acestea limitează utilitatea sulfonamidelor administrate topic.

În condițiile administrării sistemice este necesară cunoașterea penetrabilității endoculare a diferitelor antibiotice, folosindu-le de preferință pe cele care ajung în concentrații mari în ochi. Ampicilina, cefalosporinele, cloramfenicolul pătrund relativ bine; penicilina G, eritromicina, lincomicina, aminoglicozidele și polimixinele au o penetrabilitate medie; oxacilina, novobiocina și tetraciclina realizează concentrații mici în ochi.

Idoxuridina (*idoxuridine*, *dendrid*) este un chimioterapic eficient în *keratita herpetică acută*. Se administrează topic în soluție 0,1%, câte o picătură la fiecare oră ziua și la 2 ore noaptea, apoi la intervale duble, când s-a produs ameliorarea clinică. Se poate folosi și sub formă de unguent 0,5%, aplicat la intervale de 4 ore (cu excepția nopții). Beneficiul terapeutic este superior când tratamentul se face în faza de început, când infecția este limitată la epiteliu și este mai slab, atunci când a fost cuprinsă și stroma. Ca efecte nedorite s-au semnalat iritație și edem al conjunctivei și pleoapelor, fotofobie.

Vidarabina (*vidarabine*), în unguent 3%, are eficacitate similară în *keratita herpetică*, dar este mai puțin iritant.

## 26.5. ANTISEPTICELE FOLOSITE ÎN OFTALMOLOGIE

Antisepticele se utilizează în oftalmologie pentru tratamentul unor infecții ale suprafeței anterioare a ochiului și în scop prezervativ, în formele farmaceutice pentru administrare topică.

Sulfatul de zinc, în soluție 0,25%, are proprietăți astringente și antiseptice. Este eficient deosebi în conjunctivita cu bacil Morax-Axenfeld; combate inflamația cronică a corneei în conjunctivite.

Azotatul de argint, antiseptic și astringent, instilat în sacul conjunctival în soluție 1%, se folosește pentru profilaxia oftalmiei gonococice la nou-născut.

Compușii organomercuriali au proprietăți bacteriostatice și nu sînt practic iritanți. Eficacitatea este limitată, *in vivo*, de penetrabilitatea redusă și de fixarea mercurului de către țesuturi. În oftalmologie se folosesc: merbrominul (*merbromin*, *mercurochrome*), tiomersalul (*thiomersal*), nitratul fenilmercuric (*phenylmercuric nitrate*), boratul fenilmercuric (*phenylmercuric borate*) în soluții 0,01—0,5%. Ultimul intră în compoziția picăturilor pentru ochi oficinale (F.R. IX), ca prezervativ. Picăturile oculare conținând compuși organomercuriali nu trebuie aplicate continuu timp îndelungat (ani), deoarece mercurul, depozitat intraocular, poate determina dezvoltarea cataractei. Unguentul cu oxid galben de mercur are proprietăți antiseptice, dar este iritant.

Acidul boric și boraxul (*borat de sodiu*) au acțiune antiseptică slabă. Se folosesc în scop conservant și ca tampon în soluțiile oftalmice. Potențialul toxic este mare, dar fenomenele toxice sînt neobișnuite în condițiile folosirii topice la nivelul ochiului. Concentrația nu trebuie să depășească 5%.



## CITEVA PREPARATE MEDICAMENTOASE ROMÂNEȘTI

**Colir cu sulfacetamidă** — soluție oftalmică apoasă conținând sulfacetamidă sodică 10% (flacon cu 10 ml).

**Ederen** — comprimate conținând acetazolamidă 250 mg (cutie cu 20 bucăți).

**Manitol** — soluție apoasă perfuzabilă conținând manitol 10% (pungi de PVC cu 250 ml și 500 ml).

**Unguent cu pilocarpină nitrică** — conținând pilocarpină nitrică 2% (tub cu 6 g).

**Unguent oftalmic cu kanamicină** — conținând kanamicină sulfat 1% (tub cu 10 g).

**Unguent oftalmic cu kanamicină și hidroclortizon** — conținând kanamicină sulfat 0,5% și hidroclortizon 1% (tub cu 6 g).

**Unguent oftalmic cu oxid galben de mercur** — conținând oxid galben de mercur 2% (tub cu 6 g).

**Unguent oftalmic cu triamcinolon și neomicină** — conținând triamcinolonă acetonid 0,1% și neomicină sulfat 1% (tub cu 6 g).

## PREPARATE OFICINALE ROMÂNEȘTI (F.R. IX.)

**Picături pentru ochi cu azotat de argint 1%.**

**Picături pentru ochi cu suflat de atropină 1%.**

**Picături pentru ochi cu cloramfenicol 0,5%.**

**Picături pentru ochi cu pilocarpină 2%.**

**Picături pentru ochi cu sulfat de zinc 0,25%.**

## BIBLIOGRAFIE

- ABEL R., LEOPOLD I. H. — Ocular diseases, in Drug treatment, Avery G. S. (red.), Adis Press, Sydney, 1978; ABRAMSON D. H., COLEMAN D. J., FORBES M., FRANZEN L. A. — Pilocarpine, *Arch. Ophthalmol.*, 1972, 82, p. 615; BENSON H. — Permeability of the cornea to topically applied drugs, *Arch. Ophthalmol.*, 1974, 91, 313; CALUGĂRU M. — Patogenia hipertensiunii intraoculare în glaucomul steroid, *Oftalmologia*, 1975, 4, p. 313; DEMAILLY P. H., HAMARD H., LUTON J. P. — Oeil et cortisone, Ed. Masson, Paris, 1975; DEMAILLY P. H., LEHNER M. A., DUPERRÉ J. — Un nouveau beta-bloquant dans le traitement du glaucome chronique, le méloleat de timolol, *Bull. Soc. Ophthalmol.*, 1976, 76, p. 801; HAMARD H., DOUAREC J. C. — Ophthalmopharmacologie, in Pharmacologie clinique, red., Giroud J. P. (red.), vol. 2, p. 2066—2084, Exp. Sci. Française, Paris, 1980; HAVENER W. H. — Ocular pharmacology, ed. a IV-a, Ed. Mosby, St. Louis, 1978; KATZ I. — Beta-blockers and the eye, *Ann. Ophthalmol.*, 1978, 10, p. 847; MIHAIL S. — Progrese terapeutice în glaucom în ultimii 30 de ani, *Oftalmologia*, 1975, 2, p. 89; PĂCURĂRU I., POP R. — Actualități în terapia glaucomului, *Oftalmologia*, 1974, 4, p. 295; POP D., POPA DOINA, SĂLCUDEANU V. — Indicațiile și eficiența 5-iodo-2-dezoxiuridinei în tratamentul keratitei herpetice, *Rev. Med. (Tg. Mureș)*, 1973, 19, 2, 70; SCHMIDT G., BUCIUMAN O., BAY E. — Cataracta cortizonică, *Oftalmologia*, 1975, 2, 155; TASSY A. — Médicaments oculaires locaux, Lunau et Coffignon, Paris, 1973; WATSON P. G. (red.) — Glaucoma, *Brit. J. Ophthalmol.*, 1972, 56, p. 145—318.



## 27. MEDICAȚIA DERMATOLOGICĂ

Bolile dermatologice pot fi tratate prin medicamente aplicate local, pe suprafața pielii, sau administrate pe cale generală.

Pielea pretează indeosebi la *tratamentul topic*. Medicamentele aplicate pe piele pot *rămâne la nivelul epidermului*, pot *pătrunde percutan*, ajungând în derm, sau *transcutan*, fiind preluate de microcirculația dermică și absorbindu-se. Pătrunderea pielii este un factor pozitiv întrucât permite substanțelor active să ajungă în locurile unde este necesar să acționeze. Preluarea medicamentelor de către circulația dermică poate avea însă consecințe nedorite, fiind cauză de reacții adverse sistemice (de exemplu în cazul glucocorticoizilor, acidului salicilic, hexaclorofenului). Există și posibilitatea realizării de beneficii terapeutice sistemice, în condițiile folosirii căii cutanate (pentru unii steroizi hormonal, pentru nitrații organici).

Funcția pielii, de a izola organismul de mediul exterior, se datorește, în primul rând, stratului cornos. Acesta reprezintă o barieră în calea pătrunderii medicamentelor. Totuși el nu este total impermeabil, putând fi traversat de multe substanțe lipo- și hidrosolubile, chiar dacă în cantități foarte mici. Traversarea stratului cornos este un fenomen pasiv, care se conformează principiilor difuziunii. Ea este direct proporțională cu coeficientul de partiție a medicamentului (între stratul cornos și excipienții forme farmaceutice folosite), cu constanta de difuziune, cu concentrația medicamentului și invers proporțională cu grosimea stratului cornos. Trecerea prin anexele epidermice (foliculii piloși, porii sudorali) este în general minoră; ea intervine mai ales în primele minute după aplicare și poate fi semnificativă pentru moleculele polare sau voluminoase, care nu pot trece prin stratul cornos.

O serie de *factori influențează pătrunderea percutană și transcutană*. Pielea copilului mic este mai permeabilă, dar factorul principal, care favorizează trecerea de cantități comparativ mari de medicament în circulație la copil, este importanța suprafeței pielii în raport cu greutatea corporală. Capacitatea de pătrundere variază și cu diferitele regiuni ale pielii — ea este mare, de exemplu, în zonele de flexiune, unde grosimea stratului cornos și conținutul în grăsimi al filmului hidrolipidic de supra-

față sînt mici. Hidratarea stratului cornos permite creșterea permeabilității sale de 4—5 ori. Vascularizația dermului, mărirea circulației locale prin fricție, căldură, ocluzia suprafeței pielii, ușurează pătrunderea transcutanată. Integritatea pielii este indispensabilă pentru funcția de barieră — leziunile stratului cornos, de exemplu în eczeme, ca și stratul cornos imatur, incomplet keratinizat, determină creșterea marcată a permeabilității cutanate. Formele farmaceutice dermatologice pot interveni în mod esențial în procesul de pătrundere a pielii, determinînd modificarea filmului hidrolipidic de suprafață, hidratarea stratului cornos, ocluzia suprafeței și congestia etc.

Administrarea *pe cale generală* a unor medicamente, în scopul tratării bolilor dermatologice, poate fi necesară atunci cînd acestea sînt secundare sau în legătură cu boli interne, ca și în anumite situații cînd administrarea topică nu este eficace — de exemplu glucocorticoizii sau metotrexatul în anumite forme severe de psoriazis.

Tratamentul dermatologic are, în parte, un caracter empiric, datorită atît necunoașterii etiopatogeniei multora dintre bolile de piele, cît și a informațiilor insuficiente privind mecanismul de acțiune a multor medicamente folosite în dermatologie. În unele cazuri este posibil tratamentul specific, etiologic — de exemplu prin antibiotice, chimioterapice, dezinfectante. În alergiile cutanate de tip anafilactic sînt eficace antihistaminicele, care intervin patogenic. Glucocorticoizii, medicamente majore în dermatologie, acționează simptomatic, atenuînd inflamația. De multe ori însă eficacitatea medicației dermatologice este numai un fapt de observație, incomplet sau deloc fundamentat științific; aceasta se evidențiază prin însăși denumirile unor grupe de medicamente dermatologice ca „antiseboreice“, „antipsoriazice“ etc.

## 27.1. FORMELE FARMACEUTICE DERMATOLOGICE

Formele farmaceutice dermatologice constituie modalitățile de administrare topică a majorității substanțelor active folosite în bolile de piele. Ele sînt importante însă și ca atare, prin modificările favorabile sau defavorabile produse la nivelul pielii, putînd modifica comportarea substanțelor medicamentoase, determinînd beneficii terapeutice sau provocînd reacții adverse. Principalele forme farmaceutice dermatologice sînt unguentele — pomezi, creme și paste, pudrele și loțiunile.

Unguentele sînt definite de farmacopee (F.R.IX) ca preparate farmaceutice de consistență moale, destinate aplicării pe piele (sau mucoase), în scop terapeutic sau de protecție. Sînt constituite prin excipienți sau baze pentru unguente și pot conține substanțe medicamentoase. Din punct de vedere fizico-chimic unguentele sînt geluri plastice aderente. Bazele de unguent sînt liposolubile (hidrofobe) sau hidrosolubile (hidrofile). Medicamentele sînt dispersate molecular sau mecanic în bazele de unguent, realizînd soluții, emulsii sau suspensii. *Unguentele-soluții* sînt denumite *pomezi* sau *unguente propriu-zise*. *Unguentele-suspensii* care conțin pulberi peste 25% sînt denumite *paste*. *Unguentele-emulsii* care conțin apă peste 10% sînt denumite *creme*.

*Bazele de unguent liposolubile* sînt grăsimi animale (axungie, seu, ceară, cetaceu, grăsimi animale hidrogenate etc.), uleiuri vegetale (ulei





de floarea soarelui, sesam, arahide, măsline, ricin, cocos etc.) sau hidrocarburi (vaselină, parafină lichidă, parafină solidă etc.). Grăsimile naturale sînt actualmente mai puțin utilizate, deoarece se alterează cu ușurință, comparativ cu vaselina sau parafina, mai stabile. *Pomezile*, care conțin baze liposolubile, formează un strat protector subțire pe suprafața pielii, cedînd lent medicamentul. Ele au efect emolient, ocluziv și congestiv, fiind potrivite în dermatozele cronice sau subacute, pentru pielea uscată și scuamoasă. Nu se aplică pe leziuni congestive, exsudative și în general în situațiile acute.

Un tip particular de baze liposolubile sînt cele de tip *emulsie*, constituite dintr-o bază grasă, una apoasă și emulgatori. Ele realizează emulsii de apă în ulei (A/U) sau de ulei în apă (U/A). Lanolina (datorită conținutului în steroli are o capacitate mare de emulsionare a apei), alcoolii de lînă, alcoolul cetilstearyllic, esterii acizilor grași cu sorbitanul (cunoscuți sub denumirea de *spanuri*) servesc la prepararea bazelor emulsii de tip A/U. Pentru emulsiile U/A se folosesc emulgatori ionici — cum sînt ricinoleatul de sodiu, stearina, laurilsulfatul de sodiu, cetilsulfatul de sodiu, cerurile emulgatoare, ca și emulgatori neionici — de felul *tween-urilor* (eter-esteri de polietilenglicol cu acizi grași superiori). Lanolina și alcoolii del înă au dezavantajul că determină, relativ frecvent, sensibilitate de contact. Emulgatorii ionici sînt incompatibili cu o serie de substanțe, îndeosebi cu electroliți și compuși metalici, față de care emulgatorii neionici sînt insensibili. Farmacopeea Română prevede un *unguent emulgator*, format din alcool cetilstearyllic, parafină lichidă și vaselină și un *unguent emulgator hidratat*, care conține, în plus, apă (cu adaos de conservant). Unguentele emulsii sau *cremele*, care conțin baze liposolubile, favorizează pătrunderea medicamentelor în piele, amestecîndu-se cu grăsimile de pe suprafață și emulsionîndu-le, înmuind epidermul prin apa conținută. Ele sînt în general bine suportate, au efect emolient, sînt răcoritoare (prin evaporarea apei) și se spală cu ușurință (mai ales emulsiile de tip U/A). Sînt avantajoase în dermite pruriginoase fără exudație, în ultima fază a eczemei și pentru îngrijirea tenului. Pot fi aplicate și în dermatozele subacute, chiar acute.

*Bazele de unguent hidrosolubile* constau în excipienți miscibili cu apa, cu care formează geluri coloidale. Dintre aceștia sînt polietilenglicolii (*macrogoli*, *carbomax-uri*) și o serie de coloizi hidrofilii naturali sau sintetici — amidon, pectine, algați, metilceluloză și carboximetilceluloză, alcool polivinilic, bentonite (argile constituite din silicați hidratați de aluminu). Polietilenglicolul prezintă o serie de incompatibilități. Macromoleculele organice, mai ales amidonurile, sînt relativ instabile și se pot infecta cu ușurință. Unguentele preparate cu aceste baze sînt hidrofiele, bine suportate de piele, favorizează pătrunderea medicamentelor și se spală cu ușurință.

O categorie aparte de baze de unguente sînt cele cu *silicone*. Acestea formează pe suprafața pielii o peliculă cu proprietăți hidrofobe și protectoare față de diferite substanțe hidrosolubile nocive.

*Unguentele-suspensii* sau *pastele*, care cuprind cantități relativ mari de pulberi — talc, oxid de zinc etc. — au efect protector sicativ, calmant. Se aplică în zonele lichenificate sau pe leziunile ușor zemuinde.



**Pudrele medicamentoase sau pulberile pentru uz extern** folosesc ca excipienți talcul, oxidul de zinc, caolinul, carbonatul de calciu și de magneziu, amidonurile. Ele au efect protector, ușurează alunecarea și micșorează frecarea — aplicarea este avantajoasă în zonele de flexie. De asemenea usucă secrețiile și au acțiune calmantă în procesele inflamatorii fără exsudație.

**Loțiuni** sunt soluții pentru uz extern, care servesc la umezirea sau spălarea pielii. Ele conțin diferite substanțe medicamentoase — de exemplu antiseptice, astringente, antipruriginoase, antiseboreice. Ca vehicul se folosesc apa, alcoolul diluat, glicerolul etc. Loțiunile au efecte calmante, răcoritoare, sicative. Unele loțiuni pot fi aplicate pe suprafețele inflamate acut, zemuinde — de exemplu *soluția Burow*, care conține acetotartrat de aluminiu; sunt de ales în dermitele seboreice ale feței și pielii capului; de asemenea sunt potrivite pentru zonele de flexie.

## 27.2. ANTISEPTICELE, ANTIBIOTICELE ȘI CHIMIOTERAPICELE, ANTIFUNGICELE, ECTOPARAZITICIDELE

### 27.2.1. ANTISEPTICELE

Antisepticele folosite în procesele infecțioase cutanate trebuie să aibă acțiune blândă, fiind cât mai puțin agresive față de piele, față de celulele tinere, de reparație. Ele se folosesc, de cele mai multe ori, sub formă de soluții apoase — loțiuni antiseptice.

**Sulfatul de zinc** are proprietăți astringente și slab antiseptice. Intră în compoziția *soluției Dalibour* (conține sulfat de zinc 0,1% și sulfat de cupru 0,1% în apă).

**Hipocloritul de sodiu** eliberează lent acid hipocloros, cu proprietăți bactericide. Se folosește sub formă de soluție diluată — cunoscută sub denumirea de *soluție Dakin modificată* (conține hipoclorit de sodiu circa 0,5%) sau *soluție Labarraque*. Tratamentul abuziv poate fi cauză de iritație locală.

**Iodul** este un germicid cu acțiune rapidă și intensă. Se utilizează în dermatologie, de preferință sub formă de *povidon-iod* (*povidone-iodine*, *betadine*), un complex labil de iod și polivinilpirolidonă, care eliberează lent halogenul și îi favorizează pătrunderea în piele, limitându-i în același timp toxicitatea tisulară. Concentrațiile recomandate sunt de 2—10% povidon-iod în apă (conținutul în iod este de 10 ori mai mic).

**Cristalvioletul**, cunoscut și sub denumirile de *violet de gențiana* sau *metil violet*, un colorant derivat de trifenilmetan, este un antiseptic activ față de bacteriile gram-pozitiv și unele ciuperci. Se administrează în soluție 0,02—1%. Are dezavantajul de a colora pielea. Nu trebuie aplicat pe țesuturile de granulație și pe leziunile ulcerative la nivelul feței, deoarece poate fi cauză de pigmentație permanentă.

**Hexaclorofenul** (*hexachlorophene*), un bisfenol care poartă 6 atomi de clor, acționează bacteriostatic îndeosebi față de germenii gram-pozitiv. Spălarea pielii cu săpun sau emulsii detergente conținând hexaclorofen 0,25—3%, reduce populația bacteriană a pielii, eficacitatea fiind propor-



țională cu concentrația. Efectul se dezvoltă relativ lent (în comparație cu povidon-iodul), dar este mai durabil. Administrarea zilnică asigură o eficacitate constantă, scăzând incidența și gravitatea infecțiilor pielii cu pirogeni. Există însă și posibilitatea creșterii frecvenței infecțiilor cu germeni gram-negativ și *Candida*.

Utilizarea abuzivă — aplicații zilnice la prematuri sau la sugari cu leziuni cutanate, aplicarea de mai multe ori pe zi la adulți, folosirea de concentrații prea mari — poate fi cauză de *accidente neurotoxice*, manifestate prin confuzie, convulsii, comă, care sînt datorite afectării creierului, mai ales a formației reticulare. La copii au fost semnalate cazuri mortale și leziuni ireversibile.

**Clorhexidina** (*chlorhexidine*), un derivat biguanidic, este bactericid îndeosebi față de germenii gram-pozitiv. Efectul este durabil. Se folosește sub formă de *clorhidrat*, *acetat* sau *gluconat*, în soluții, spray-uri, creme sau geluri. Pentru pielea lezată sau plăgi se recomandă sol. apoasă 0,05%, iar pentru dezinfecția preoperatorie a pielii, sol. alcoolică 0,5%. Se utilizează și pentru dezinfecția mucoaselor.

**Clioquinolul** (*clioquinol*, *vioform*) și **clorchinaldolul** (*chlorquinaldol*, *saprosan*), hidroxichinoline halogenate, au proprietăți antiseptice și amebicide. Sînt întrebuintate pentru combaterea infecțiilor cutanate, în unguente sau loțiuni 3%. Pot fi cauză de iritație locală. Clioquinolul, care conține iod în moleculă, poate provoca fenomene de iodism.

## 27.2.2. ANTIBIOTICELE ȘI CHIMIOTERAPICELE

Antibioticele și chimioterapicele se folosesc, în dermatologie, mai ales pe cale generală. Oxacilina, cloxacilina, eritromicina, co-trimoxazolul sînt recomandate în cazurile de impetigo extensiv, penicilina G sau sulfamidele în erizipel, izoniazida, eventual în asociație cu rifampicină și etambutol, în lupusul tuberculos etc. Uneori, se folosesc doze de antibiotic mai mici decît cele obișnuite — de exemplu în formele severe de acnee se administrează tetraciclină 1 g/zi, timp de 3—5 săptămîni, apoi doza se scade progresiv, pentru întreținerea efectului fiind cîteodată suficiente doze de 250 mg odată la 2—3 zile (timp de luni sau ani).

Administrarea topică este rareori indicată, această cale purtînd un risc mare de sensibilizare alergică și dezvoltare a rezistenței microbiene. În cazuri de excepție pot fi folosite pudre sau unguente cu neomicină 0,5—1%, bacitracină 25 000 u.i./100 g, gentamicină 0,1%, tetraciclină sau oxitetraciclină 1—3%, eritromicină 1%, clindamicină 1%. Penicilinele, streptomycină și sulfamidele trebuie evitate, deoarece provoacă frecvent dermatite de contact, uneori cu caracter acut exsudativ.

## 27.2.3. ANTIFUNGICELE

Micozele cutanate beneficiază de medicația antifungică, atît în administrare sistemică cit și în aplicații locale. Micozele foliculare și onicomicozele necesită, de regulă, antifungice sistemice, medicația locală fiind adjuvantă; este necesar un tratament prelungit, mai ales în cazul oni-

comicozelor. Pentru micozele nefoliculare sînt suficiente, de cele mai multe ori aplicații locale. Micozele profunde obligă la un tratament antifungic intensiv, pe cale generală.

În *administrarea generală* se folosesc griseofulvina, amfotericina B și flucitozina. Ultimele 2 se pot administra și topic.

**Griseofulvina** (*griseofulvin*, *fulcin*, *griseofuline*, *lykuden*) este un antibiotic fungistatic, activ față de *Trichophyton*, *Microsporum* și *Acorion*. Acționează ca toxic mitotic, afectînd microtubulii polimerizați din componența fusului celulelor fungice. Are afinitate mare pentru piele, *acumulîndu-se în cheratina stratului cornos*, căruia îi conferă rezistență la infecția fungică. În dermatofitiile superficiale ameliorarea simptomatică începe după 2—4 zile de tratament, culturile se negativează în 1—6 săptămîni și leziunile dispar în 2—8 săptămîni. Onicomicozele se vindecă după cîteva luni de tratament, timp necesar înlocuirii unghiilor prin creștere.

Se administrează oral 500 mg—1 g/zi (fracționat în 3 prize, la mesele principale), cîteva săptămîni în dermatofitiile regiunilor păroase — favus, tricofitie, microsporie, sicozis parazitar — și în epidermomicoze (unde se asociază obligator cu un antifungic local), 3—5 luni în micozele unghiilor mîinii și 8—12 luni în cele ale unghiilor picioarelor (este ineficace în onicomicozele produse de *Candida*).

Dozele mari de griseofulvină (1,5—3 g/zi) au acțiune antiinflamatorie și acțiune vasotrofică (prin vasodilatație la nivelul microcirculației). Eficacitatea terapeutică în reumatologie și angiologie este în curs de evaluare.

Ca reacții adverse, provoacă relativ frecvent cefalee, uneori gastralgii, diaree, erupții cutanate alergice. Sarcina, porfirie și alergiile la griseofulvină reprezintă contraindicații.

Griseofulvina micșorează efectul anticoagulantelor cumarinice, făcînd necesară ajustarea dozelor. Barbituricele scad absorbția antibioticului din tractul gastrointestinal.

**Amfotericina B** (*amphotericin B*, *fungizone*), antibiotic polienic, este un antifungic cu spectru larg, interesînd atît micozele profunde cît și cele superficiale, îndeosebi levurile din genul *Candida*.

Introdusă în perfuzie intravenoasă este eficientă în *infecții fungice sistemice severe*. *Toxicitatea este mare* (insuficiență renală, leucopenie, trombocitopenie, frison, febră, vărsături, convulsii).

În *aplicații locale*, sub formă de pomadă sau loțiune 3%, amfotericina B este indicată în candidozele cutaneomucoase, ungueale și periungueale, în pitiriazisul pielii capului și în eczema seboreică cu *Pityrosporon ovale*. Suspensiile buvabile sînt folosite în candidozele tractului digestiv, iar comprimatele vaginale, în candidozele vaginale. Nu se absoarbe, fiind practic lipsită de toxicitate atunci cînd se administrează topic.

**Flucitozina** (*flucytosine*, *ancontyl*) este un derivat pirimidinic înrudit cu fluorouracilul. Se administrează oral sau în perfuzie intravenoasă, în infecțiile fungice sistemice severe, de regulă în asociație cu amfotericina B (deoarece dezvoltă repede rezistență). Poate deprima măduva hematopoietică, dar toxicitatea este mai mică decît cea a amfotericinei.

Local, flucitozina este folosită limitat, în instilații, pentru sterilizarea focarelor micotice care pot fi cauză de diseminare.

Alte antifungice folosite în dermatologie se administrează *topic*.



**Nistatina** (*nystatin, mycostatin, stamicin*) este un antibiotic poliemic activ mai ales față de levurile aparținând genului *Candida*. Acțiunea fungistică și fungică (în funcție de concentrație) se datorește legării de steroli membranei celulare a ciupercilor, cu permeabilizarea acesteia.

Este eficace numai local, deoarece nu se absoarbe. Se utilizează sub formă de unguente sau suspensii conținând 100 000 u/g, fiind indicată în candidozele cutaneomucoase. Se poate administra și pe cale orală, 1—1 500 000 u. de 4 ori/zi la adult, 250 000—1 000 000 u. de 4 ori/zi la copil, în candidozele bucale și intestinale. Comprimatele vaginale (a 100 000 u) sînt indicate în infecțiile genitale cu *Candida*.

**Miconazolul** (*miconazole, daktarin*), un derivat de imidazol, are proprietăți fungicide cu spectru larg. Toxicitatea față de ciuperci se datorește permeabilizării membranei celulare a acestora. Este eficace în candidoze, dermatofitii nefoliculare, dermatofitii foliculare (ca adjuvant al tratamentului general cu griseofulvină), pitiriazis al pielii capului, pitiriazis versicolor. De asemenea, este activ față de bacteriile gram-pozitiv, fiind indicat în dermoepidermitele infecțioase provocate de acești germeni. Se administrează topic, sub formă de gel, loțiune sau pudră conținând miconazol nitrat 20%, câte 1—2 aplicații/zi, timp de 4 săptămîni. Provoacă uneori iritație și macerația pielii.

Este indicat și în candidoza vulvovaginală (sub formă de cremă).

Pe cale orală este utilizat în vederea profilaxiei și pentru tratamentul candidozelor digestive, candidozele sistemice și a diferitelor micoze profunde. Provoacă rareori greață, diaree, prurit și erupții cutanate. Nu trebuie folosit în același timp cu anticoagulantele cumarinice, deoarece le potențează considerabil efectul.

**Clotrimazolul** (*clotrimazole, canesten, lotrimin, trimysten*), derivat de imidazol înrudit cu miconazolul, are proprietăți asemănătoare. Este activ față de dermatofitii, *Candida* și alte levuri, *Malassezia furfur* (pitiriazis

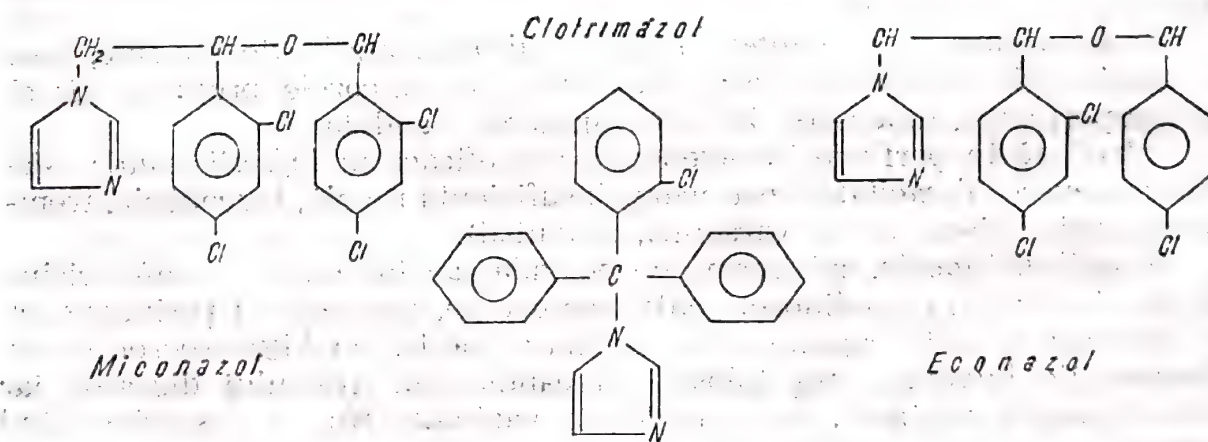


Fig. 89. — Structura chimică a miconazolului, clotrimazolului și econazolului.

versicolor), *Corynebacterium minutissima* (eritrasma) și bacteriile gram-pozitiv. Se administrează sub formă de cremă 1%. Provoacă rareori fenomene de intoleranță locală.

Este utilizat și în candidoza vaginală (tablete a 100 mg).

Administrat oral, poate fi eficace în candidozele tubului digestiv, în candidoza pulmonară și urinară.

**Nistatina** (*nystatin, mycostatin, stamicin*) este un antibiotic poliemic activ mai ales față de levurile aparținând genului *Candida*. Acțiunea fungistatică și fungică (în funcție de concentrație) se datorește legării de steroli membranei celulare a ciupercilor, cu permeabilizarea acesteia.

Este eficace numai local, deoarece nu se absoarbe. Se utilizează sub formă de unguente sau suspensii conținând 100 000 u/g, fiind indicată în candidozele cutaneomucoase. Se poate administra și pe cale orală, 1—1 500 000 u. de 4 ori/zi la adult, 250 000—1 000 000 u. de 4 ori/zi la copil, în candidozele bucale și intestinale. Comprimatele vaginale (a 100 000 u) sînt indicate în infecțiile genitale cu *Candida*.

**Miconazolul** (*miconazole, daktarin*), un derivat de imidazol, are proprietăți fungicide cu spectru larg. Toxicitatea față de ciuperci se datorește permeabilizării membranei celulare a acestora. Este eficace în candidoze, dermatofitii nefoliculare, dermatofitii foliculare (ca adjuvant al tratamentului general cu griseofulvină), pitiriazis al pielii capului, pitiriazis versicolor. De asemenea, este activ față de bacteriile gram-pozitiv, fiind indicat în dermoepidermitele infecțioase provocate de acești germeni. Se administrează topic, sub formă de gel, loțiune sau pudră conținând miconazol nitrat 2%, câte 1—2 aplicații/zi, timp de 4 săptămîni. Provoacă uneori iritație și macerația pielii.

Este indicat și în candidoza vulvovaginală (sub formă de cremă).

Pe cale orală este utilizat în vederea profilaxiei și pentru tratamentul candidozelor digestive, candidozele sistemice și a diferitelor micoze profunde. Provoacă rareori greață, diaree, prurit și erupții cutanate. Nu trebuie folosit în același timp cu anticoagulantele cumarinice, deoarece le potențează considerabil efectul.

**Clotrimazolul** (*clotrimazole, canesten, lotrimin, trimysten*), derivat de imidazol înrudit cu miconazolul, are proprietăți asemănătoare. Este activ față de dermatofiti, *Candida* și alte levuri, *Malassezia furfur* (pitiriazis

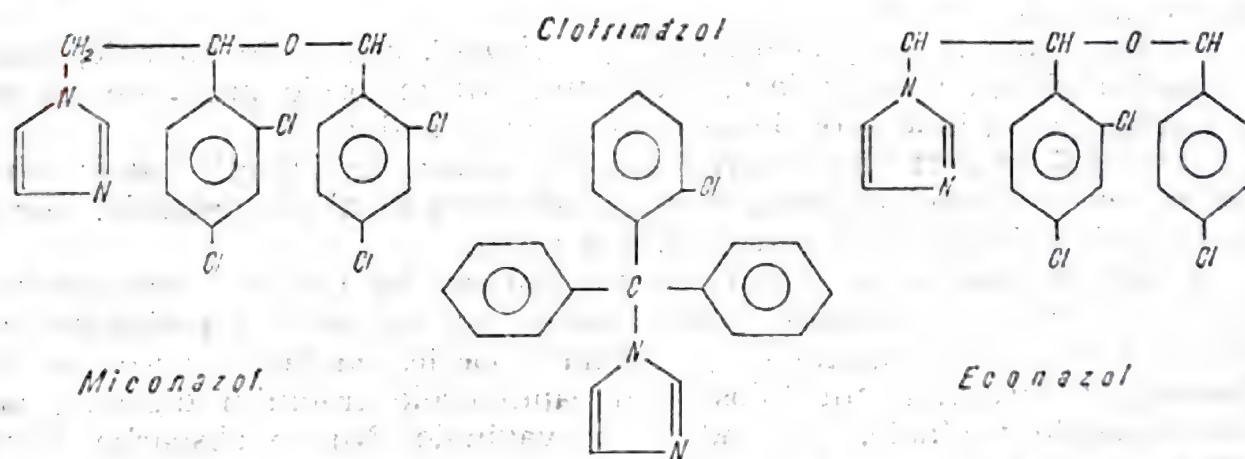


Fig. 89. — Structura chimică a miconazolului, clotrimazolului și econazolului.

versicolor), *Corynebacterium minutissima* (eritrasma) și bacteriile gram-pozitiv. Se administrează sub formă de cremă 1%. Provoacă rareori fenomene de intoleranță locală.

Este utilizat și în candidoza vaginală (tablete a 100 mg).

Administrat oral, poate fi eficace în candidozele tubului digestiv, în candidoza pulmonară și urinară.



**Econazolul** (*econazole, pevaryl*), alt derivat de imidazol, este de asemenea un fungicid cu spectru larg. Este indicat în toate dermatomicozele, inclusiv în cele suprainfectate cu bacterii gram-pozitiv, realizând proporții mari (peste 90%) de vindecare. Se administrează topic sub formă de creme, emulsii sau spray-uri, conținând econazol 1%. Provoacă rareori iritație locală.

**Haloproginul** (*haloprogine, mycilan*), un eter fenolic care conține în moleculă clor și iod, este fungistatic și fungicid față de dermatofiți și unele tulpini de *Candida*, bactericid față de cocci gram-pozitiv. Se administrează topic, în unguente sau soluție 1%. Primele aplicații pot fi cauză de uscăciunea pielii, senzație de arsură, rareori apariție de vezicule. Se recomandă evitarea administrării pe suprafețe întinse, a administrării repetate sau prelungite excesiv, mai ales la copilul mic, din cauza riscului de absorbție a iodului, cu fenomene de hipotiroidie consecutive.

**Tolnaftatul** (*tolnaftate, sporiline, dinactin*) este un fungicid activ față de dermatofiți și *Malassezia furfur*, dar nu față de *Candida* și bacterii. Se administrează topic, în unguente, soluție sau pudră 1%.

**Natamicina** (*natamycin, pimafucin*), un antibiotic macrolidic, are proprietăți antifungice cu spectru larg, incluzând levuri și dermatofiți. Este de asemenea activ față de *Aspergillus* și *Trichomonas*. În dermatologie se folosește sub formă de unguent 2%. Există și preparate pentru uz oftalmologic (utile în keratitele fungice). Comprimatele vaginale sînt indicate în vulvovaginitele cu *Candida* și *Trichomonas*.

#### 27.2.4. ECTOPARAZITICIDELE

În această grupă sînt cuprinse substanțe active împotriva scabiei și a pediculozei (capului, corpului, pubisului).

**Lindanul** (*lindane*), hexaclorciclohexanul, este insecticid, larvicid și acaricid.

În scabie se aplică loțiunea sau crema conținând lindan 1% pe întreaga suprafață corporală (de la gît la picioare, exceptînd fața), seara la culcare, lăsînd pînă dimineața, cînd se spală. Se repetă în noaptea care urmează. Vindecarea se face în proporție de 96—98%. Există posibilitatea unor accidente toxice nervos centrale, dacă aplicarea se face abuziv, mai ales la copiii cu erupție severă. Baia înaintea administrării lindanului este contraindicată (favorizează absorbția).

În pediculoză se folosește pudra conținând lindan 0,8%, care se aplică pe regiunile parazitare, haine și lenjerie.

**Crotamitonul** (*crotamiton, eurax*) este utilizat în scabie sub formă de cremă sau loțiune 10%. Este de asemenea un antipruriginos activ. Nu trebuie aplicat pe leziunile cutanate exsudative și la nivelul ochilor. La copiii mici se vor evita aplicațiile pe suprafețe mari.

**Sulfur** are proprietăți paraziticide, fungicide, keratolitice și antisebo-reice. Se utilizează în dermatologie mai ales *sulfur precipitat*, care se prezintă ca o pudră fină, cu suprafață mare.

În tratamentul scabiei se recomandă sub formă de unguent 5% pentru copii și 10% pentru adulți, aplicat de 2—3 ori, la intervale de 24 ore

și urmat de o baie la 24 ore după ultima aplicare. Mirosul este neplăcut. Utilizarea prelungită poate provoca fenomene de dermatită iritativă.

Sulfurul este folosit și pentru acțiunea keratolitică și antiseptică, dar eficacitatea este slabă.

**Benzoatul de benzil** se administrează sub formă de emulsie 25%, prin pensulare pe pielea bolnavului cu scabie, exceptând capul și gâtul. Se fac 2 aplicații, la interval de 24 de ore, prima precedată și ultima urmată de o baie. Are acțiune iritantă, iar pruritul poate persista pînă la 3 săptămîni.

### 27.3. MEDICAȚIA ANTIINFLAMATORIE — GLUCOCORTICOIZII

Glucocorticoizii sau cortizonii sînt utilizați în bolile dermatologice mai ales pentru *acțiunea lor antiinflamatorie*. Ei atenuează sau suprimă dilatația capilară și exsudarea, proliferarea capilară, degenerarea fibroblastică, liza mastocitelor, depunerea de collagen, necroza.

Inhibarea inflamației este corelată cu *acțiunea vasoconstrictoare locală*, folosită pentru testarea intensității de acțiune a diferitelor preparate cortizonice de uz topic. Vasoconstricția, care apare după 24 ore și este maximă la 48 ore după aplicarea glucocorticoizilor sub pansament ocluziv, se datorește probabil potențării noradrenalinei și antagonizării unor metaboliți vasodilatatori (histamină, bradikinină, PGE<sub>2</sub>). Alte modalități de măsurare a proprietății antiinflamatorii constau în cercetarea inhibiției fibroblastice *in vitro*, a influențării mitozelor la nivelul epitelului uman *in vivo*, și, în condiții clinice, a modificării suprafețelor formate de plăcile psoriazice.

Cortizonii sînt indicați, în *administrare topică*, în diferite dermatoze inflamatorii și pruriginoase, uscate sau zemuinde: eczeme atopice și dobîndite, psoriazis, lichen plan, neurodermită. Eficacitatea este evidentă, dar are caracter simptomatic și paliativ.

*Folosirea sistemică* este în general rezervată dermatozelor severe: lupus eritematos, pemfigus, psoriazis, grav, eritrodermic sau pustulos, rezistent la alte tratamente. Răspunsul terapeutic este evident, uneori spectaculos, dar de scurtă durată. Dacă tratamentul este prelungit (ceea ce trebuie evitat), dozele necesare devin progresiv mai mari, apar reacții adverse sistemice, iar oprirea medicației poate fi cauză de exacerbări severe.

Glucocorticoizii, aplicați pe piele, se acumulează în stratul cornos, unde se mențin de la cîteva zile pînă la cîteva săptămîni. Tratamentul îndelungat (4 săptămîni sau mai mult) provoacă modificări marcate cu caracter catabolic în toate componentele pielii: sînt inhibate mitozele în stratul mucos, epidermul se subțiază progresiv, numărul de straturi celulare diminuînd, membrana bazală se subțiază și se rupe, fibrele de collagen se contractă și se disociază, scade numărul fibroblaștilor și nucleul lor devine picnotic, fibrele elastice degenerază și se fragmentează. Aceste efecte pot fi cauză de atrofie *dermo-epidermică* cu subțierea pielii și creșterea fragilității sale, telangiectazie, purpură și echimoze, uneori striuri. La nivelul feței fenomenele atrofice, însoțite de telangiectazie și pustulație, au aspect de rosacee și dermatită periorală. Reacțiile adverse de acest tip sînt mai frecvente pentru glucocorticoizii moderni foarte



activi local, atunci cînd aplicarea se face sub pansament ocluziv, timp îndelungat și pentru anumite zone ale pielii — față, axile, zona anogenitală, suprafețe intertriginoase, unde penetrarea se face mai ușor.

Fenomenele atrofice cutanate sînt, de cele mai multe ori, lent reversibile.

Alte efecte nedorite, locale, constau în hipertricoză, mai evidentă la nivelul feței și la femei. Vindecarea ulcerărilor este întîrziată.

Administrații în prezența infecțiilor bacteriene, fungice sau virale, glucocorticoizii *maschează procesul infecțios sau îi favorizează răspîndirea*. Leziunile infecțioase primitive, bacteriene, fungice și virotice — herpesul, zona, varicela, vaccina — constituie contraindicații. În caz de leziuni suprainfectate, bacterian sau fungic, este obligatorie asocierea cu medicația antibacteriană sau antifungică adecvată.

Administrarea topică a cortizonilor nu provoacă obișnuit efecte sistemice. Tratamentul îndelungat cu cantități mari, pe suprafețe întinse, mai ales sub ocluzie, poate fi însă cauză de *reații adverse sistemice*. Riscul este mai mare în cadrul preparatelor topice moderne, foarte active. Au fost semnalate cazuri de deprimare hipofizosuprarenală, mai ales la copii mici.

Compușii cortizonici utilizați local sînt de tip 11-hidroxi-glucocorticoizi, molecula fiind eficace ca atare (sub formă neschimbată). Capul de serie al glucocorticoizilor topici este hidroclortizonul, care are efect antiinflamator local de intensitate mică, dar provoacă mai rar fenomene atrofice locale sau reacții adverse sistemice. Este de ales îndeosebi atunci cînd sînt necesare aplicații la nivelul feței, axilei și suprafețelor anogenitale. Se folosește **hidroclortizonul acetat** (*hydrocortisone acetate*), sub formă de unguente sau loțiuni 1—2,5%. O serie de glucocorticoizi flurați sînt mai activi decît hidroclortizonul. Printre aceștia sînt **fluocinolona acetamid** (fluocinolone acetamide, synalar) utilizată în concentrație de 0,02—0,1%; **flumetazon pivalat** (*flumetasone pivalate, locacorten*) 0,02—0,1% și **triamcinolona acetamid** (*triamcinolone acetamide*) 0,1%, a căror acțiune este de intensitate medie; **betametazona valerat** (*betamethazone valerate, betneval, valisone*) 0,1%, **halocinonida** (*halocinonide, halog*), 0,1%, **fluocinonida** (*fluocinonide, lidex, topsyne*) 0,05% și **clobetazolul** (*clobetasol propionate, dermova*) 0,05% au acțiune intensă. Acești compuși, deosebit de eficace, sînt de ales în situațiile care necesită un tratament antiinflamator topic intensiv și atunci cînd este necesară o capacitate mare de pătrundere a pielii — de exemplu în psoriazisul cu placarde groase. Tratamentul prelungit, aplicarea pe suprafețe mari, mai ales sub pansament ocluziv, folosirea la sugari, impun prudență, din cauza riscului de reacții adverse sistemice. Aplicarea pe față, timp îndelungat, a glucocorticoizilor cu acțiune intensă, nu este recomandabilă, fenomenele de atrofie dermoepidermică fiind foarte neplăcute.

#### 27.4. ANTIHISTAMINICELE, ANTIPRURIGINOASELE

*Antihistaminicele* sînt utile în urticarie și alte dermatoze alergice de tip I (anafilactic), calmînd pruritul și ștergînd erupția. Se administrează pe cale orală, la nevoie în injecții intramusculare sau intravenoase. Efec-



tul sedativ poate contribui la beneficiul terapeutic, dar apare deseori ca nedorit.

**Prometazina** (*promethazine, romergan*) este larg folosită ca antihistaminic în dermatozele alergice și pruriginoase. Este un derivat de fenotiazină cu acțiune de lungă durată (8 ore), puternic sedativ. Se administrează în doză de 25 mg, seara la culcare; la nevoie, se pot administra încă 12,5 mg de 1—2 ori în timpul zilei. Efectul sedativ și potențarea băuturilor alcoolice impun prudență în condițiile utilizării ambulatorii.

**Feniramina** (*pheniramine, avil, trimeton*) și **cloropiramina** (*chloropiramine, nilfan, synopen*) sînt antihistaminice cu durată de acțiune medie (4—6 ore) și efect sedativ moderat.

**Clemastina** (*clemastine, tavegyl*) are proprietăți antihistaminice și anti-serotoninice. Acțiunea este de durată medie. Efectul sedativ este moderat.

Administrarea topică a antihistaminicelor nu este recomandabilă, dat fiind eficacitatea redusă și frecvența mare a dermatitelor de contact și a fotosensibilizării.

Ca **antipruriginoase locale** se utilizează mentolul, 0,1—1% camforul 1—2% și fenolul 0,5—1%, care pot fi încorporate în unguente, loțiuni sau pudre. Aplicate pe piele provoacă o ușoară iritație, urmată de hipoestezie, calmînd uneori pruritul. Eficacitatea are probabil și o componentă placebo.

## 27.5. KERATOLITICELE ȘI ANTISEBOREICELE

### 27.5.1. KERATOLITICELE

Keratoliticele sînt medicamente care, administrate topic, înmoaie și îndepărtează depozitele scuamoase de la suprafața pielii. Acțiunea se datorește, probabil, solubilizării cimentului care leagă lamele formate din celulele plate anucleate ale stratului cornos.

Keratoliticele sînt utilizate în psoriazis, ihtioză și alte afecțiuni dermatologice caracterizate prin hiperkeratoză și parakeratoză.

**Acidul salicilic**, în pomezi, creme sau loțiuni 1—10%, are acțiune keratolitică și ușor iritantă locală, este slab antiseptic și antifungic. Este incompatibil cu oxidul de zinc (salicilatul de zinc, care se formează, este lipsit de proprietățile acidului salicilic).

**Rezorcinolul** sau *rezorcina* este keratolitic și antiseptic (bactericid și fungicid). Se utilizează sub formă de unguent sau loțiune 6—10%.

### 27.5.2. ANTISEBOREICELE

Antiseboreicele sînt medicamente topice folosite pentru tratamentul simptomatic al seboriei și acneei. Acțiunea lor este atribuită împiedicării procesului de obstruare a foliculilor piloși prin keratinizarea peretelui ductului folicular.

**Sulfura de seleniu**, sub formă de loțiune sau șampon 1—2,5%, este deseori eficace în dermatita seborică, îndeosebi în seboriea pielii capului, unde combate mătreața și pitiriazisul steatoid. Efectul este atribuit



unei acțiuni antimitotice la nivelul stratului cornos al ductului foliculului pilos. În plus, sulfura de seleniu este un antifungic activ față de *Malassezia furfur*, ciupercă responsabilă de pitiriazisul versicolor.

Pentru tratamentul seboreei pielii capului se spală părul cu șamponul ce conține sulfură de seleniu, lăsând în contact cu pielea 2—3 minute; apoi se clătește bine cu apă. În pitiriazisul versicolor se aplică medicamentul pe toată suprafața corpului, lăsând în contact 15 minute, după care se clătește abundent (tratamentul se repetă de 2 ori/săptămână, timp de 2 săptămâni).

Sulfura de seleniu nu trebuie lăsată îndelungat pe piele, deoarece poate fi cauză de dermatită toxică și arsuri. Nu se aplică pe pielea lezată și inflamată, iar contactul cu ochii se evită (poate provoca conjunctivită).

Zinc piritionul (*pyrithione zinc*) este uneori eficace în seboreea pielii capului, folosindu-se sub formă de șampon. Efectul este atribuit inhibării proliferării celulelor epidermice. Are de asemenea acțiune fungică față de *Pytropsorum ovale*, agent responsabil de descuamarea excesivă a pielii capului. Nu este iritant.

Tretinoinul (*tretinoin*, *acid retinoic*), forma activă a retinolului (vitamina A), favorizează creșterea, diferențierea și menținerea țesutului epitelial în condițiile carenței de vitamină A. Este de multe ori eficace în acnee, împiedicând hiperkeratoza foliculului pilos, care generează leziunile obstructive și inflamatorii — *acțiune comedolitică*. Efectul favorabil apare după 2—3 luni de tratament și trebuie întreținut prin administrare îndelungată. Se aplică local, de 1—2 ori/zi sub formă de loțiune 0,1%, cremă 0,05% sau gel 0,025%. Concentrațiile mici se folosesc în acneea moderată și pentru întreținere. Ca efecte nedorite poate provoca iritație și sensibilitate crescută la soare și ultraviolete.

Benzoilperoxidul are acțiune comedolitică relativ slabă, dar este, în același timp, bactericid față de germenii anaerobi și microaerofili, inclusiv *Propionibacterium acnes*, care intervine în patogenia acneei. Se administrează local, de 1—2 ori/zi, sub formă de gel, loțiune sau cremă 2,5—10%. Ca reacții adverse, poate fi cauză de iritație (mai ales la nivelul pielii gâtului și circumoral), uscăciunea pielii, dermatită de contact.

## 27.6. INHIBITOARELE PROLIFERĂRII EPIDERMULUI

În această grupă sînt cuprinse diferite gudroane și ditranolul, medicamente larg folosite pentru *tratamentul topic al psoriazisului* și al eczemelor. Ele sînt cunoscute sub denumirea mai veche de *reducătoare* — substanțe averse de oxigen, care normalizează procesul de epitelizare. Este însă probabil că efectul se datorește *inhibării mitozelor* celulelor epidermice în proliferare rapidă.

Gudroanele sînt amestecuri heterogene, conținînd mai ales hidrocarburi (naftalen, fenantren, antracen, fenol, o-cresol, chinolină etc.). Se folosesc medical: *gudronul de huiă* (*gudron de cărbune*, *gudron mineral*, *coaltar*, *pix lythantracis*), obținut prin distilarea uscată a huilei, *gudronul de ienupăr* (*oleum cadini*, *pix juniperi*), obținut prin distilarea uscată a lemnului de ienupăr și *ichtiolul* (*ichthammolum*, *amonium ichtyolsulfonicum*),

obținut prin distilarea uscată a gudroanelor din unele șisturi bituminoase, sulfonate și neutralizate cu amoniac.

Administrate topic, în psoriazis, gudroanele provoacă remisiuni care deseori se mențin câteva luni. Sînt de asemenea eficace uneori în eczelele vechi, cu predominanța lichenificării. Efectul favorabil se datorește probabil inhibării proliferării epidermului și acțiunii fotosensibilizante.

**Gudronul de huilă** are acțiune intensă și profundă. În psoriazis se recomandă inițial îndepărtarea scuamelor, folosind o pomadă cu acid salicilic 5—10% (2% la copii), apoi aplicarea, pe timpul nopții, de unguent conținînd gudron de huilă 1—5%, care se curăță în fiecare dimineață. În timpul zilei se fac expuneri la ultraviolete cu unde scurte (290—320 nm) sau UVB, în doze eritematoase minime. În eczemă se administrează topic gudron de huilă 3—5%.

**Ihtiolul** are acțiune mai blîndă, concentrațiile utile fiind de 5—10%.

**Gudronul de ienupăr** este cel mai puțin agresiv, fiind folosit în concentrație de 20%.

Gudroanele au un miros particular și colorează lenjeria. Sînt iritante, mai ales cînd sînt aplicate pe leziuni inflamatorii acute sau în psoriazisul pustulos. Uneori dezvoltă foliculită. A fost semnalat un risc crescut de cancer al pielii la bolnavii cu psoriazis tratat cu gudroane și expuși la ultraviolete, dar acesta este probabil mic.

**Ditranolul** (*dithranol*, *anthralin*, *cignolin*) este un derivat antranolic obținut din *crisarobină* (mixtură de compuși policiclici hidroxilați conținuți în latexul arborelui *Araroba*, antipsoriazic activ, dar puternic iritant). Are o eficacitate remarcabilă, îndeosebi în psoriazisul în plăci, unde cure de 2—3 săptămîni provoacă remisiuni de 6—12 luni, chiar mai mult. Beneficiul terapeutic se datorește probabil acțiunii antiproliferative. Se folosește sub formă de pastă, în concentrație de 0,1—0,8%. Se aplică pe timpul nopții, începînd cu concentrația mică, care se crește progresiv; dimineața se curăță cu ulei de vaselină, iar în timpul zilei se fac expuneri la ultraviolete (UVB), doza eritematoasă minimă și aplicații de gudron în concentrații mici. În psoriazisul sever al pielii capului se administrează topic o pomadă conținînd ditranol 0,4%, 2—3 nopți în fiecare săptămînă.

Ditranolul este *iritant*. Ochii și pielea din dosul urechilor trebuie protejate de medicament. Nu se fac aplicații pe față, la nivelul zonei genitale și pe suprafețele intertriginoase. Este contraindicat în psoriazisul inflamator acut sau pustulos. Alt dezavantaj constă în colorarea roșu-brun a pielii și lenjeriei.

## 27.7. MELANIZANTELE ȘI DEMELANIZANTELE, MEDICAȚIA FOTOPROTECTOARE

### 27.7.1. MELANIZANTELE

Medicamentele din această grupă au *acțiune fotosensibilizantă*. Administrate în asociație cu expunerea pielii la ultraviolete — *fotochimioterapie* — favorizează pigmentarea pielii și îi cresc toleranța la lumina solară. Sînt folosite terapeutic în vitiligo și în psoriazis.



**Trioxisalenul** (*trioxysalen, trioxsalen, neosoralen, trisoralen*) trimetil-psoralenul, este o furocumarină din grupa psoralenilor.

Provoacă fotosensibilizarea pielii, mai ales pentru ultravioletele cu lungime de undă lungă (320—400 nm) — UVA. Sensibilitatea pielii începe să crească la o oră după administrarea orală a medicamentului, este maximă după 2 ore și se menține 7—8 ore.

La bolnavii cu *vitiligo idiopatic* fotochimioterapia poate realiza repigmentarea pielii, proces care începe perifolicular și devine evident după circa 3 luni de tratament. Fenomenul se datorește stimulării proliferării melanocitelor funcționale (care persistă, deseori, în număr mic, în pielea decolorată) și a producerii de melanină de către aceste celule. Se administrează oral 0,35—0,45 mg/kilocorp zilnic, urmat la 2 ore de expunere la razele solare (de preferință) sau ultraviolete, inițial 15 minute, apoi crescând câte 5 minute pe zi.

Ca reacții adverse, au fost semnalate, ocazional, fenomene de iritație gastrică cu greață. Expunerea la soare sau ultraviolete trebuie făcută cu prudență, pentru a nu provoca *arsuri*. Este necesară protejarea ochilor (ochelari de soare), iar pe suprafețele cu vitiligo trebuie aplicate creme fotoprotectoare. Bolile fotosensibilizante — porfirie, lupus eritematos — reprezintă contraindicații. Nu se asociază alte substanțe fotosensibilizante — sulfamide, fenotiazine, tetraciclone, griseofulvină, acid nalidixic, amiodaronă pe cale generală, sau local buclosamidă, săpunuri, detergenți sau dezodorizante cu salicilanilide.

**Metoxsalenul** (*methoxsalen, methoxsalen, meladinin, oxisoralen*), 8-metoxisoralenul, este un fotosensibilizant foarte activ.

Metoxsalenul este indicat mai ales în psoriazis, fiind avantajos în cazurile grave de psoriazis în plăci, cronic, stabil. În prezența ultravioletolelor, molecula psoralenică se leagă de bazele pirimidinice din constituția ADN-ului celulelor epidermice, inhibând sinteza ADN și diviziunea celulară, ceea ce explică oprirea procesului de hiperkeratoză.

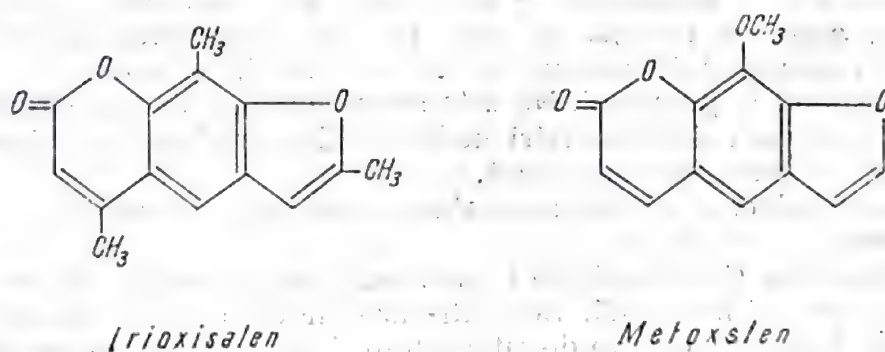


Fig. 90. — Structura chimică a trioxisalenului și metoxsalenului.

Medicamentul se folosește în asociație cu ultravioletele cu unde lungi, în cadrul metodei de fotochimioterapie denumită PUVA (psoralen-ultraviolete A); emisia de UVA se face cu ajutorul unui aparat care măsoară cantitatea de energie emisă, permițând o dozare riguroasă, în funcție de tipul pielii. Se administrează oral metoxsalen 0,65 mg/kilocorp, apoi după 2 ore se expune la ultraviolete (sub control strict). După 25 doze adminis-

trate la intervale de 2—3 zile, majoritatea bolnavilor prezintă o curățire completă sau aproape completă a leziunilor. Tratamentul se continuă cu câte o doză odată la 1—4 săptămîni, pentru întreținerea efectului.

Folosirea în vitiligo-ul idiopatic impune prudență, din cauza riscului de arsuri grave. Se administrează obișnuit oral, 20—40 mg odată/zi, urmat, după 2 ore, de expunerea la raze solare (de preferință) sau ultraviolete lungi, la început 5—10 minute, apoi crescînd progresiv pînă la 30 minute (dacă nu se produc reacții eritematoase excesive). Pentru leziunile foarte localizate și ușor de protejat față de excesul de ultraviolete, se fac badijonări locale, odată pe săptămîină, cu soluția conținînd metoxsalen 0,1% și, după o oră, se expune la soare sau ultraviolete, începînd cu 1/4 minut și crescînd progresiv pînă la 1½—2 minute. Dacă toleranța este bună, după 3—4 săptămîni se poate trece la o soluție mai concentrată (0,75%).

Metoxsalenul provoacă rareori greață, gastralgii, nervozitate, prurit. Pericolul principal îl constituie reacțiile *fototoxice grave*, posibile atunci cînd dozarea medicamentului și a ultravioletelor nu este corectă. În caz de expunere suplimentară la soare este obligatorie aplicarea de creme fotoprotectoare, precauție indispensabilă mai ales pentru administrarea topică. A fost semnalată o prezență crescută a carcinomului pielii cu celule scuamoase, la bolnavii tratați PUVA, îndeosebi la cei cu pielea deschisă. Bolile fotosensibilizante, insuficiența cardiacă și renală reprezintă contraindicații. Nu se asociază substanțe fotosensibilizante.

### 27.7.2. DEMELANIZANTELE

Cîteva medicamente sînt utilizate local în scopul depigmentării pielii.

**Monobenzona** (*monobenzone, benoquin, depigman*), eterul monobenzi-lic al hidrochinonei, este un demelanizant foarte activ, care provoacă distrugerea selectivă a melanocitelor din piele. Se administrează sub formă de loțiuni 5% sau unguent 20%, în aplicații pe suprafețele pigmentate; primele 3—4 luni pînă cînd se realizează depigmentarea, aplicațiile se fac zilnic, apoi de 2 ori/săptămîină, pentru întreținerea efectului. Este indicată în scopul uniformizării aspectului pielii, la bolnavii cu vitiligo care nu răspund la psoraleni. Nu este recomandabilă în alte situații, deoarece poate provoca depigmentări nedorite. Este ineficace în pigmentările de altă natură decît cea melaninică.

Ca reacții adverse au fost semnalate, ocazional, eriteme locale, dermatite, eczeme.

**Hidrochinona** (*hydroquinone*) provoacă depigmentare datorită inhibării formării de melanină. Se utilizează în creme sau loțiuni 2—4%, aplicate de 1—2 ori/zi, timp de cîteva luni. Este indicată pentru decolorarea petelor cutanate din melasmă sau postinflamatorii. Poate provoca iritație locală sau erupții alergice.

### 27.7.3. FOTOPROTECTOARELE

Fotoprotectoarele sînt medicamente, care aplicate topic sau administrate pe cale generală, sînt capabile să protejeze pielea față de efectele nedorite provocate de lumina solară, de ultravioletele B (lungime de un-



dă 290—320 nm), ultravioletele A (320—400 nm) și radiația vizibilă (400—760 nm). Ele sînt utile pentru profilaxia arsurilor solare (care se datoresc predominant UVB), a îmbătrînirii pielii, keratozelor actinice și cancerelor cutanate (favorizate de UVB, dar și de UVA).

De asemenea, sînt indicate la persoanele în situația de a face reacții fototoxice sau cu fotoalergie la anumite medicamente și alte chimicale, ca și la cei cu diferite boli fotosensibilizante — porfirie, lupus eritematos, erupție polimorfă la lumină etc.

**Acidul p-aminobenzoic** (sau unul din esterii acestuia) este componenta principală a cremelor sau loțiunilor fotoprotectoare, fiind eficace față de UVB. Se administrează topic, în concentrații de 5—10%. Se asociază deseori cu *oxibenzona*, pentru a lărgi spectrul de protecție. Adaosul de *oxid de zinc* conferă protecție și față de radiațiile vizibile (dar crema opacă care rezultă nu este convenabilă cosmetic).

Acidul p-aminobenzoic trebuie evitat în caz de alergie la sulfonamidele antibacteriene sau la procaină (care îl conțin în moleculă).

**Beta-carotenul**, principala provitamină A conținută în plante, administrat pe cale sistemică, protejează față de UVA. Este indicat pentru prevenirea reacțiilor fototoxice și fotoalergice și la bolnavii cu porfirie. Se începe cu 30 mg/zi, oral, și se crește pînă la 90 mg (odată/zi, la micul dejun). Provoacă rareori diaree. Folosirea în timpul sarcinii impune prudență (vitamina A produce unele malformații fetale la șobolani).

**Hidroxiclorochina** (*hydroxychloroquine*, *plaquenil*) este indicată în cazurile de lupus eritematos rezistente la alte tratamente, acționînd ca antiinflamator și fotoprotector. Doza recomandată este de 200 mg/zi, oral. Folosirea impune prudență, deoarece tratamentul îndelungat poate determina opacifierea cristalinului și leziuni retiniene (este necesar examenul oftalmologic periodic).

**Acidul acetilsalicilic** în doză de 500 mg—1 g, **indometacina** 50 mg sau **ibuprofenul** 400 mg, administrate oral cu 2—3 ore înaintea expunerii la soare, au efect protector datorită acțiunii antiprostaglandinice ( $\text{PGE}_2$  este un factor biochimic important în patogenia inflamației provocate de ultraviolete).

## CITEVA PREPARATE MEDICAMENTOASE ROMÂNEȘTI

### ANTISEPTICE, ANTIBIOTICE, ANTIFUNGICE, ANTIPARAZITARE

**Clorhexidin** — *soluție* pentru pulverizare conținînd clorhexidină diacetat 1‰ în alcool izopropilic (flacon spray).

**Clotrimazol** — *cremă* conținînd clotrimazol 1 g/100 g (tub cu 20 g); *soluție* pentru uz extern conținînd clotrimazol 1 g/100 g (flacon cu 25 g).

**Negamicin B** — *unguent* conținînd neomicină sulfat 500 mg și bacitracină 50 000 u.i./100 g (tub cu 6 g).

**Neobasept** — *pulbere* conținînd neomicină sulfat 500 mg și bacitracină 25 000 u.i./100 g (flacon cu 10 g).

**Nidoflor** — *unguent* conținînd nistatin 10 milioane u.i., neomicină sulfat 382 mg și triamcinolonă acetonid 100 mg/100 g (tub cu 15 g).

**Griseofulvină** — *comprimate* conținând griseofulvină 125 mg (cutie cu 60 bucăți).

**Saprosan** — *pulbere* conținând clorchinaldol 3% (cutie cu 12 g).

**Stamicin** — *pulbere* suspendabilă conținând nistatină 80 mg sau 400 000 u.i./g (flacon cu 6 g).

**Unguent cu tetraciclină** — conținând tetraciclină hcl. 3 g/100 g.

**Unguent antipruriginos** — conținând lindan 1 g/100 g (tub cu 60 g, borcan cu 40 g).

**Unguent cu sulf** — conținând sulf 10 g și dequaliniu clorură 1 g (tub cu 40 g, borcan cu 400 g).

#### GLUCOCORTICOIZI PENTRU UZ TOPIC

**Bioxiteracor** — *spray* conținând hidroclortizon 0,15% și tetraciclină hcl. 0,45% (flacon presurizat cu 75 ml).

**Fluocinolon** — *unguent* (pomadă) conținând fluocinolonă acetamid 0,025% (tub cu 18 g); *cremă* — conținând fluocinolonă acetamid 0,025% (tub cu 12 g); — *spray* conținând fluocinolonă acetamid 0,01% (flacon cu 20 g).

**Fluocinolon N** — *unguent* (pomadă) și *cremă* conținând fluocinolonă acetamid 0,025% și neomicină sulfat 0,5% (tub cu 18, respectiv 12 g); *spray* conținând fluocinolonă acetamid 0,01% și neomicină sulfat 0,02% (flacon cu 25 g).

**Locacorten TAR** — *unguent* conținând flumetazonă pivalat 0,02%, gudron de ulei 1,5% și acid salicilic 1% (tub cu 15 g).

**Locacorten vioform** — *unguent* conținând flumetazonă pivalat 0,02% și cliochinol 3% (tub cu 15 g).

**Unguent cu hidroclortizon** conținând hidroclortizon acetat 1% (tub cu 20 g).

**Unguent cu triamcinolon acetamid** — *cremă* conținând triamcinolon acetamid 0,1% (tub cu 12 g).

**Unguent cu triamcinolon acetamid și saprosan** — *cremă* conținând triamcinolonă acetamid 0,1% și clorchinaldol 3% (tub cu 15 g).

#### ANTIISTAMINICE

**Feniramin** — *comprimate* conținând feniramină p-aminosalicilică 50 mg sau 10 mg (cutie cu 20 bucăți); *fiolă* a 2 ml soluție apoasă injectabilă conținând feniramină p-aminosalicilică 50 mg (cutie cu 5 sau 50 bucăți).

**Nilfan** — *drajeuri* conținând cloropiramină hcl. 25 mg (flacon cu 20 bucăți); *supozitoare* conținând cloropiramină hcl. 10 mg (cutie cu 10 bucăți).

**Romergan** — *drajeuri* conținând prometazină maleat 30 mg (flacon cu 20 bucăți); *fiolă* a 2 ml soluție apoasă injectabilă conținând prometazină hcl. 50 mg (cutie cu 5 bucăți).

**Tavegil** — *comprimate* conținând clemastină 1 mg (cutie cu 20 bucăți); *fiolă* a 2 ml soluție injectabilă conținând clemastină fumarat 2 mg (cutie cu 5 bucăți).



## CITEVA UNGUENTE OFICINALE (FRIX)

Unguent cu alcool de lână conține: alcool de lână 6 g, alcool cetilstea-  
rilic 0,5 g, parafină 26,5 g, parafină lichidă 67 g.

Unguent cu alcool de lână hidratat conține: unguent cu alcool de lână  
50 g, soluție conservantă 50 g.

Unguent emulgator conține: alcool cetilstea-  
rilic emulgator 30 g, para-  
fină lichidă 35 g, vaselină albă 35 g.

Unguent emulgator hidratant conține: unguent emulgator 40 g, solu-  
ție conservantă 60 g.

Unguent cu glicerină conține: amidon de grâu 7 g, p-hidroxibenzoat  
de metil 0,18 g, p-hidroxibenzoat de propil 0,02 g, glicerol 93 g, apă 7 g.

Unguent cu macrogol conține: macrogol 400 500 g, macrogol 4 000  
500 g.

Unguent simplu conține: lanolină anhidră 10 g, vaselină albă 90 g.

Unguent cu oxid de zinc 10% conține: oxid de zinc 10 g, unguent  
simplu 90 g.

Unguent cu oxid de zinc și acid salicilic conține: acid salicilic 2 g,  
oxid de zinc 25 g, amidon de grâu 25 g, vaselină albă 48 g.

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

COJOCARU I. — Clotrimazol, un nou antimicotic, *Dermato-venerol*, 1976, 21,  
1, p. 49; COLTOIU AL., DIACONU J., MATEESCU D. — Corticoterapia locală în  
dermatologie, *Viata med.*, 1974, 21, 10, p. 457; CONN H. F. (red.) — Current therapy,  
1982, capitolul Diseases of the skin, p. 609—707, Ed. Saunders, Philadelphia, 1982;  
CONU A. — Dermatovenerologie, ed. a II-a, p. 63—76, Ed. didactică și pedagogică,  
București, 1972; DUMITRIU R., ROXIN T. — Tratatul bolilor de piele, Ed. me-  
dicală, București, 1970; HABIB G. — Problemes de pharmacologie pratique en der-  
matologie, în *Pharmacologie clinique*, Giroud J. P. (red.), vol. II, p. 2151—2160,  
Exp. Sci. Française, Paris, 1978; HUNTER J. A. A. — The structure and function  
of skin in relation to therapy, *Brit. Med. J.*, 1973, 4, p. 340; HUNTER J. A. A. —  
The basis of skin therapy, *Brit. Med. J.*, 1973, 4, p. 411; MARKS J. — Skin diseases,  
in Drug treatment, Avery G. S. (red.), p. 325—354, Adis Press, Sidney, 1978; MEY-  
NADIER J., PEYRON J. L. — Resorption transcutanée des médicaments, *Rev.*  
*Prat.*, 1982, 32, 41—42, p. 2685. \*\* Proceedings of workshop on dermatopharmacology  
(University of California, School of Medicine, June, 1973), *Clin. Pharmacol. Therap.*,  
1974, 16, 5, p. 2; SAIDAC A. R. — Unguente, în *Tehnică farmaceutică*, ed. a II-a,  
Ed. didactică și pedagogică, București, 1975; SWINYARD E. A., PATHAK M. A. —  
Locally acting drugs, in Goodman and Gilman's, The pharmacological basis of the-  
rapeutics, ed. a VI-a, p. 951—963, Ed. MacMillan, New York, 1980; ZAINOUN S. T.,  
MATTA M. T., UWAYDA M. M., KURBAN A. K. — Topical antibiotics in pyoder-  
mias, *Brit. J. Dermatol.*, 1974, 90, p. 331.

# MANUALE, TRATATE ȘI ALTE LUCRĂRI MONOGRAFICE DE FARMACOLOGIE SAU ÎNRUDITE, FOLOSITE PENTRU INFORMARE GENERALĂ

ANTONACCIO M. J. (red.) — Cardiovascular pharmacology, Raven Press, New York, 1977; AVERY G. S. (red.) — Drug treatment, Adis Press, Sidney, 1978; BACQ Z. M. (red.) — Fundamentals of biochemical pharmacology, Pergamon Press, Oxford, 1971; BEDELEANU D., KORY M. — Metabolismul medicamentelor, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1976; BOCHNER P., CARRUTHERS G., KAMPMANN J., STEINER J. — Handbook of clinical pharmacology, Little, Brown, Boston, 1978; BOWMAN W. C., RAND M. J. — Textbook of pharmacology, Blackwell, Oxford, 1980; CONN H. F. (red.) — Current therapy, 1982, Ed. Eaunders, Philadelphia 1982; COTRAU M. — Toxicologie, Principii generale, Ed. Junimea, Iași, 1978; CREASEY W. A. — Drug disposition in humans, Oxford, University Press, New York, 1979; CUPARENCU B. (red.) — Farmacologie pentru medici, vol. I și II, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1976 și 1978; DELAUNOIS A. L. (red.) — Biostatistics in pharmacology, vol. I și II, International encyclopedia of pharmacology and therapeutics, section 7, Pergamon Press, Oxford, 1973; \* \* \* — Dictionaire Vidal, Paris, 1981; DOBRESCU D. — Farmacodinamie, ed. I, Ed. didactică și pedagogică, București, 1977; DOBRESCU D. — Farmacoterapie, Ed. Medicală, București, 1981; DRAGOMIR N., MIHĂILESCU M., PLAUCHIȚIU M. G., GLIGOR V. — Ghid de farmacologie clinică, Ed. Facla, Timișoara, 1982; \* \* \* — Farmacopeea Română, ediția a IX-a, Ed. medicală, București, 1976; FILIPESCU Z., BRICIU R. M., MUSTĂȚEA N. — Terapie intensivă în urgențele medico-chirurgicale, Ed. științifică și enciclopedică, București, 1979; FREITAG J. J., MILLER L. V. — Manual of medical therapeutics, ed. a 23-a Little, Brown, Boston, 1980; GHEORGHIOU P., STROESCU V. — Elemente de farmacologie aplicată, Ed. medicală, București, 1965; GIROUD P. (red.) — Pharmacologie clinique, Ed. Sci., Française, Paris, 1978; GOLDSTEIN A., ARONOW L., KALMAN S. M. — Principles of drug action, Wiley, New York, 1974; Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics, Ed. MacMillan, New York, 1980; GRAHAME-SMITH M. B. — Drug interactions, Ed. MacMillan, New York, 1977; GRECU I., CUREA E. — Interacțiuni între substanțe macromoleculare și medicamente, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1976; GRINGAUZ A. — Drugs, how they act and why, Mosby, Saint-Louis, 1978; — HARKEVICI D. A. — Farmakologhia, Meditina, Moscova, 1981; HARRIS E. L., FITZGERALD J. D. — The principles and practice of clinical trials, Ed. Livingstone, Edinburgh, 1970; HARTSHORN E. A. — Handbook of drugs interactions, Drug Intelligence Publications, Hamilton, 1973; KUEMMERLE



H. P., GARRETT E. R., SPITZY K. H. — *Klinische Pharmakologie und Pharmakotherapie*, ed. a III-a, Ed. Urban Schwarzenberg, München, 1976; LA DU B. N., MANDEL G. H., WAY L. E. — *Fundamentals of drug metabolism and drug disposition*, Ed. Williams, Wilkins, Baltimore, 1971; LASAGNA L. (red.) — *Clinical pharmacology*, vol. I și II, International encyclopedia of pharmacology and therapeutics, section 6, Pergamon Press, Oxford, 1966; LAURENCE D. R., BENNETT P. N. — *Clinical pharmacology*, Ed. Churchill, Livingstone, Edinburgh, 1980; LEUCUȚA Ș. E. — *Introducere în biofarmacie*, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1975; LEUCUȚA Ș., POP R. D. — *Farmacocinetica*, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1981; LEVINE R. R. — *Pharmacology; drug actions and reactions*, ed. a II-a, Little, Brown, Boston, 1978; MANOLESCU E. — *Farmacologie*, Ed. didactică și pedagogică, București, 1975; MARKOVA J. V., SALIAEV V. N., UTEȘEV B. S. — *Farmakologhia, Meditina*, Moscova, 1979; MARLER E. E. J. — *Pharmacological and chemical synonyms*, Excerpta Medica, Amsterdam, 1976; MEYERS F. H., JAWETZ E., GOLDFIEN A. — *Review of medical pharmacology*, ed. VI-a, Ed. Lange, Los Altos, 1978; MODEL W. (red.) — *Drugs of choice 1978–1979*, Ed. Mosby, Sanit-Louis, 1978; MOGOȘ G. — *Intoxicațiile acute*, Ed. medicală, București, 1981; MUNGIU O. C. — *Farmacologie medicală*, I.M.F. Iași, 1977; MUREȘAN P. — *Metode matematice în clinică, laborator și ocrotirea sănătății*, Ed. medicală, București, 1976; NEGWER M. — *Organisch-chemische Arzneimittel und ihre Synonyma*, Akademie-Verlag, Berlin, 1978; PANAITESCU GH., POPESCU E. A. — *Patologie medicamentoasă curentă*, Ed. medicală, București, 1974; \* \* \* — *Physician desk reference*, ed. 35, Baker Ch. E. (publisher), Medical Economics, Oradell, 1981; POP Ș., CUPARENCU B., BÎRZU T., KORY M., SAFTA L. — *Receptorii farmacologici*, Ed. Dacia, Cluj, 1977; \* \* \* — *Rote Liste 1983*, Editio Cantor, Aulendorf/Württ, 1983; STROESCU V. — *Farmacologie clinică*, ed. a II-a, Ed. medicală, București, 1977; STROESCU V. — *Preparate medicamentoase românești*, în *Agenda Medicală*, 1983, Ed. medicală, 1982; SWIDLER G. — *Handbook of drug interactions*, Wiley, New York, 1971; TRIANDAF I., MUNGIU O. C. — *Aspecte actuale de clinică a terapiei farmacologice*. Ed. didactică și pedagogică, București, 1982; VOICU V., OLINESCU R. — *Mecanisme enzimatică în farmacodinamie*, Ed. științifică și enciclopedică, București, 1977; WALTER H. — *Klinische Pharmakologie*, VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin, 1979; \* \* \* *Wissenschaftliche Tabellen Geigy*, Ciba Geigy, Basel, 1976.

## INDEX ALFABETIC

### A

- Abbokinase 348  
 Aceclidină(e) 444  
 Acenocumarol 345  
 Acetat de amoniu 354  
 Acetazolamidă (e) 308, 388, 447, 453  
 Acetilcisteină 356  
 Acetilcolină 43, 50, 52  
 Acetildigitoxină 187  
 Acetylcysteine 356  
 Acetyldigitoxine 187  
 Acetylsalicilic acid 334  
 Acid acetilsalicilic 334, 348, 469  
 Acid aminocaproic 328, 330  
 Acid boric 452  
 Acid chenodezoxicolic 394  
 Acid clorhidric diluat 392  
 Acid dehidrocolic 394  
 Acid epsilonaminocaproic 328  
 Acid etacrinic 304  
 Acid folic 318, 320  
 Acid glutamic clorhidrat 392  
 Acid mefenamic 425  
 Acid nicotinic 285, 288  
 Acid nicotinic pentiflină 286  
 Acid p-aminobenzoic 469  
 Acid pteroilglutamic 318  
 Acid retinoic 465  
 Acid salicilic 464  
 Acid tranexamic 328  
 Acid ursodezoxicolic 395  
 Acidopeps 395  
 Acidum dehydrocholicum 394  
 Acizi biliari 394  
 Acylanid 187  
 Aetheroleea 355  
 Aetheroleum anisi 355  
 Aetheroleum eucalypti 355  
 Adalat 226  
 Adcortyl 374  
 Adenozinmonofosfat ciclic 49  
 Adrenalin (a) 190, 196, 235, 244, 322, 365, 446  
 Adrenostazin 329, 330  
 Adrenoxyl 329  
 Agar 413  
 Agenți tensioactivi și hidratantți ai secrețiilor bronșice 357  
 Agozol 230  
 Ajmalină (e) 205  
 Alaun de potasiu 322  
 Alcool etilic 425  
 Alcuroniu 432  
 Alcuronium chloride 432  
 Aldactone 276, 305  
 Aldadiene 306  
 Aldomet 252  
 Aleudrin 365  
 Alloferin 432  
 Aloe 415  
 Aloes 415  
 Alprenolol 214  
 Alumen 322  
 Alupent 366  
 Amare 392  
 Ambenoniu 438  
 Ambenonium chloride 438  
 Amicar 328  
 Amiodaronă (e) 214, 228  
 Amfotericină B 459  
 Amilază 393  
 Amilorid (e) 306  
 Amine simpatomimetice 189, 233  
 Aminocaproic acid 328, 330  
 Aminofilină 194, 368  
 Amitriptilină 243  
 Amitriptyline 243  
 Amonium ichtiosulfonicum 465  
 AMPc 49



Amphotericin B 459  
 Anason 408  
 Anethum 408  
 Anghinare 395  
 Anghirol 395, 396  
 Angiotensină 237  
 Anhydron 300  
 Ankontil 459  
 Antagoniști ai calciului 225  
 Antiacide 378  
 Antiagregante plachetare 332  
 Antianemice 310, 316  
 Antianginoase 239  
 Antiaritmice 197  
 Antiasmatică 359  
 Anticoagulante 336  
 Anticoagulante cumarinice 341  
 Anticolinesterazice 435, 444  
 Antidiareice 400  
 Antifibrinolitice 328  
 Antiflatulente 407  
 Antifungice 458  
 Antiglaucomatoase 442  
 Antiglaucumatoase anticolinesterazice 444  
 Antiglaucumatoase blocante beta- adrenergice 447  
 Antiglaucumatoase parasimpatomimetice 443  
 Antiglaucumatoase simpatomimetice 446  
 Antihipertensive 246  
 Antihipotensive 232  
 Antihistaminice 400, 463, 470  
 Antipruriginoase 463  
 Antiseboreice 464  
 Antiseptice 457  
 Antispastice 403  
 Antispastice musculotrope 406  
 Antispastice parasimpatolitice 403  
 Antitrombotice 331  
 Antitusivă 350  
 Antiulceroase 377  
 Antivomitive 397  
 Anthralin 466  
 Antrenyl 406  
 Anturan 334  
 Anvitoff 328  
 Apresoline 268  
 Aprindină (e) 207  
 Aprotinină (e) 329  
 Aptin 214  
 Aquamox 301  
 Aramine 235  
 Arfonad 255  
 Argipresină 243  
 Argipressine 243  
 Arterenol 234  
 Arumil 306  
 Aspirin 334, 348, 469  
 Astrafer 315  
 Asmopent 366

Atenolol 214, 225  
 Atropa belladonna 384  
 Atropina 367, 384, 402, 405, 449  
 Atrovent 367  
 Avil 464  
 Avlocardyl 266  
 Azotat de argint 452

## B

Bacitracin (ă) 451, 458  
 Balsam de tolu 355  
 Balsamum tolutanum 355  
 Bametan 285  
 Bamethan 285  
 Banthine 385, 406  
 Beclometazonă dipropionat 375  
 Beclomethazone dipropionate 375  
 Beconase 375  
 Becotide 375  
 Beloc 214, 225  
 Benadryl 400  
 Benoquin 468  
 Bentlyl 406  
 Benzoat de benzil 462  
 Benzilnicotinat 285  
 Benzoe 355  
 Benzoilperoxid 465  
 Benzonat (e) 353  
 Berodual 368  
 Berotec 367  
 Beta-caroten 469  
 Betadine 457  
 Betaină clorhidrat 392  
 Betanecol 409  
 Betanidină 257  
 Betametazonă valerat 375, 463  
 Betamethasone valerate 375, 463  
 Bethanecol 409  
 Bethanidine 257  
 Betneval 375, 453  
 Betnovate 375  
 Bicarbonat de sodiu 382, 390  
 Biogastrone 389  
 Bioxiteracor 470  
 Bisacodil 416  
 Bisacodyl 416  
 Biscumacetat de etil 345  
 Bisolvon 357  
 Blocante ale terminațiilor simpatice 255  
 Blocante alfa-adrenergice antihipertensive 259  
 Blocante alfa-adrenergice vasodilatatoare 281  
 Blocante beta-adrenergice 211, 224, 261, 447  
 Blocante beta-adrenergice antianginoase 224  
 Blocante beta-adrenergice antiaritmice 211

Blocante beta-adrenergice antiglauco-  
 matoase 447  
 Blocante beta-adrenergice antihiper-  
 tensive 261  
 Blocante H<sub>2</sub>-histaminergice 385  
 Borat de sodiu 452  
 Borat fenilmercuric 452  
 Borax 452  
*Bothrops atrax* 327  
*Bothrops jararaca* 327  
 Bretiliu 216  
 Bretylate 216  
 Bretylum tosylate 216  
 Bretylol 216  
 Bricanyl 366, 425  
 Brindalix 301  
 Bromeline 393  
 Bromhexin (ă) 357  
 Bromhidrat de scopolamină 410  
 Bronhodilatin 365, 375  
 Buclizină (e) 400  
 Bufenină 285  
 Bumetanidă (e) 304  
 Buphenine hydrochlorid 285  
 Bureți de fibrină 330  
 Burinex 304  
 Buscopan 402, 405  
 Buthizide 299  
 Bultilscopolamină 402, 405  
 Butizidă 299

## C

Caerulein 409  
 Calmogastrin 390  
 Calmotusin 353, 357  
 Camfor 464  
 Canrenonă (e) 306  
 Canrenoatul de potasiu 306  
 Canrenoate potasium 306  
 Canesten 460  
 Caolin 402  
 Capramol 328  
 Captopril 276  
 Carbacol 409  
 Carbachol 409  
 Carbacholine 409  
 Carbazocromă 329  
 Carbazochrome 329  
 Carbenoxolonă (e) 389  
 Carbicol 395, 396  
 Carbocisteină 356  
 Carbocromen (ă, e) 229, 230  
 Carbo. medicinalis 403, 410  
 Carbonat bazic de aluminiu 380  
 Carbonat bazic de bismut 389  
 Carbonat de amoniu 354  
 Carbonat de calciu 381  
 Carbonat de magneziu 381  
 Carboximetilceluloză sodică 413  
 Carbuterol 367  
 Cardiorythmine 205

Carminative 407  
*Cascara sagrada* 415  
*Cassia acutifolia* 415  
 Catapres 251  
 Catapressan 243, 251  
 Cavinton 288  
*Caryophyllum* 408  
 Cărbune medicinal 403, 407  
 Cedilanid 189  
 Celuloză 393  
 Ceolat 407  
*Cephaelis ipecacuanha* 355  
 Ceruletidă (e) 409  
 Chimiotripsină 357  
 Chinidină 201  
 Chlorexolone 301  
 Chlorhexidine 458  
 Chloroquinaldol 458  
 Chlorpiramide 464  
 Chlorpromazine 398  
 Chlorthalidone 301  
*Chondodendron tomentosum* 430  
 Chromonar 229  
 Cianocobalamină 318  
 Ciclandelat 287  
 Ciclizină 400  
 Ciclopentiazidă 300  
 Cicloplegice 448  
 Ciclotiazidă 300  
 Cignolin 466  
 Cimetidină (e) 385  
 Ciocolax 416, 417  
 Ciproheptadină 243  
 Citrat de magneziu 414  
*Claviceps* 422  
 Clemastină (e) 464  
 Cleridium 335  
 Clindamicină 458  
 Clinium 229  
 Clioquinol 458  
 Clioquinol 458  
 Clobetazol 463  
 Clobetasol propionate 463  
 Clofedanol 353  
 Clonidin (ă, e) 243, 251, 278  
 Clopamidă (e) 301  
 Clorexelonă 301  
 Clordelazin 398, 410  
 Clorhexidin (ă) 458, 469  
 Cloro-chinaldol 458  
 Cloroform 408  
 Cloropiramină 464  
 Clorpromazină 398  
 Clortalidonă 301  
 Clorteofilinat de difenhidramină 400  
 Clorură cobaltoasă 315  
 Clorură de amoniu 354  
 Clorură ferică 322  
 Clotrimazol (e) 460, 469  
 Coaltar 465  
 Cobalamine 316  
 Cobalt 315  
 Codeină 351, 401



Codenal 358, 410  
 Codethyline 353  
 Cofedol 244  
 Colebil 396  
 Coleretice 393  
 Colir cu sulfacetamidă 453  
 Combizym 393  
 Compazine 388  
 Complamin 286  
 Compuși organomercuriali 452  
 Concentrat de factor VIII 328  
 Concentrat de factor IX 328  
 Concentrat de factor XIII 328  
 Concentrate de complex protrombinic 328  
 Cordarone 214, 228  
 Corflazine 229  
 Corgard 268  
 Coriandru 408  
 Corovliss 222  
 Cortancyl 374  
 Cortelax 417  
 Cortex *Cinnamomi* 408  
 Corvaton 229  
 Cotazym 393  
 Coumadin 345  
 Cristalviolet 457  
 Cromoglicat disodic 371  
 Cromolyn sodium 371  
 Crotamiton 461  
 Crușin 415  
 Cuișoare 408  
 Cupru 316  
 Curarizante 427  
 Curarizante antidepolarizante 430  
 Curarizante depolarizante 432  
 Cyanocobalamin 318  
 Cyclandelat 287  
 Cyclizine 400  
 Cyclokapron 328  
 Cyclopentiazide 300  
 Cyclospasmol 287  
 Cyclothiazide 300  
 Cyproheptadine 243

## D

Dactil 406  
 Daktarin 460  
 Danthron 415  
 Dantrium 435  
 Dantrolen (e) 435  
 Dantron 415  
 Daricon 384  
 Debrisochină 257  
 Debrisoquine 257  
 Decongestive ale mucoasei nazale și conjunctivei 239  
 Decortin 374  
 Decortin-H 374  
 Deltacortil 374  
 Deltacortisone 374

Deltahydrocortisone 374  
 Delphycort 374  
 Demecariu 445  
 Demecarium bromide 445  
 Demelanizante 468  
 Dendrid 452  
 Depaxin 345  
 Depigman 468  
 Depo-medrol 374  
 Dermoal 463  
 Deslanozid (ă, e) 176, 189, 195  
 Deseril 242  
 Desernil 242  
 Devincan 288  
 Dexametazonă 450  
 Dexametazonă sodiu fosfat 450  
 Dextran 70, 336, 348  
 Dextriferon 315  
 Dextriferron 315  
 Dextrometorfan 353  
 Dextrometorphan 353  
 Dezoxiribonuclează 357  
 DH-ergotoxine 283  
 Diamox 447  
 Diazoxid (e) 271  
 Dibenzyline 282  
 Dicarbocalm 390  
 Diclomine 406  
 Diclloverină 406  
 Diclofenamidă (e) 447  
 Difenadionă 345  
 Difenhidramină 400  
 Difenoxilat 401  
 Digitală 187  
 Digitalice 176  
 Digitalină 187, 195  
 Digitalis 195  
*Digitalis lanata* 176, 187  
*Digitalis purpurea* 176  
 Digitoxină (e) 176, 187  
 Digoxin (ă, e) 176, 188, 195  
 Dihidergot 238  
 Dihidralazină 268  
 Dihidroergotamină 238, 242  
 Dihidroergotoxină 282  
 Dihydergot 242  
 Dihydralazine 268  
 Dihidroergotamine 238, 242  
 Dilantin 210  
 Dilcoran 223  
 Dilexpal 285  
 Diltiazem 226  
 Dimetiltubocurarină 431  
 Dimethyltubocurarine chloride 431  
 Dimeticonă (e) 407  
 Dinactin 461  
 Dinoprost 421  
 Dinoproston 421  
 Dionină 353  
 Diphenadione 345  
 Diphenhydramine 400  
 Diphenoxylate 401

Dipiridamol 228, 335, 348  
 Dipyridamol 228, 335  
 Diprofilină 370  
 Diprophiline 370  
 Disopiramidă 206  
 Ditranol 466  
 Dithranol 466  
 Diuretice 290  
 Diuretice antihipertensive 275  
 Diuretice osmotice 307  
 Diuretice saluretice 290  
 Dobutamină (e) 193  
 Dobutrex 193  
 Docusate sodium 417  
 Dopamină (e) 192  
 Doryl 409  
 Dramamine 400  
 Dulcolax 416  
 Dufatal 407  
 Duspatalin 407  
 Dusodril 287  
 Duvadilan 285  
 Dycycloverine 406  
 Dyphylline 370  
 Dyrenium 306  
 Dysopiramide 206  
 Dytac 306

## E

Econazol (e) 461  
 Ecotiopat 445  
 Ecothiopate iodide 445  
 Ectoparaziticide 461  
 Edecrin 304  
 Ederen 308, 388, 447, 453  
 Edrofoniu 439  
 Edrephonium chloride 439  
 Efedrină 237, 239, 244, 365  
 Effortil 237  
 Elavil 243  
 Enzaprost F 421  
 Ephedra 365  
 Ephedrine 237, 239, 244, 365  
 Epinefrină 190, 235, 365  
 Epinephrine 190, 235, 365  
 Epsikapron 328  
 Emetiral 398, 410  
 Enduron 300  
 Enzyme digestive 393  
 Enzyme proteolitice 357  
 Ergobasine 422  
 Ergobrevine 422  
 Ergomet 425  
 Ergometrină (e) 422  
 Ergonovine 422  
 Ergotrate 422  
 Eritromicină 458  
 Esidrex 298  
 Etacrynic acid 304  
 Eter 408  
 Ethyl biscoumacetate 345

Ethyldicumarin 345  
 Ethylmorphine 354  
 Etilefrină (e) 237  
 Etilmorfină 353  
 Eunerphan 299  
 Euphillin 368  
 Eurax 461  
 Exacyl 328  
 Expectorante 353  
 Expectorante secretolitice 354  
 Extract de beladona 405  
 Extract de bilă de bou 393, 394  
 Extract de *Cynara scolimus* 395  
 Extracte hepatice 318  
 Eserine 445  
 Ezerină 445

## F

Fazadiniu 432  
 Fazadinium bromide 432  
 Felipresină 243  
 Felypressine 243  
 Fenilefrină 235, 239, 446  
 Fenilpropanolol 395  
 Feniramin (ă) 400, 410, 464, 470  
 Fenisan 416  
 Fenitoin (ă) 210, 217  
 Fenobarbital 145, 395  
 Fenol 464  
 Fenolftaleină 416  
 Fenoterol 367, 425  
 Fenoterol-ipratropiu 368  
 Fenotiazine 397  
 Fenoxibenzamină 282  
 Fenprocumonă 345  
 Fentolamină 281  
 Fermenți pancreatici 393  
 Ferrum Hausman 315  
 Fiobilin 394, 396  
 Fiboran 207  
 Fibrină umană 323  
 Fibrinogen purificat 327  
 Fibrinolitice 345  
 Fibrocel 327  
 Fibrogammin 328  
 Fier 310  
 Fier dextran 315  
 Fier polimaltozat 315, 320  
 Fier sorbitol 315  
 Fitomenadionă 324, 326, 330  
 Fizostigmină 445  
 Flaxedil 432  
 Flonatril 301  
 Florantironă 395  
 Florantyrone 395  
 Flucitozină 459  
 Flucytosine 459  
 Fluocinolon N 470  
 Fluocinolonă (e) acetamid (e) 463  
 Fluocinoidă (e) 463  
 Flumetazon (e) pivalat (e) 463



Fluorometolonă 451  
 Fluorometholone 451  
 FluoxyPrednisolone 374  
 Fobenal 390, 410  
 Foladon 390, 411  
 Folcodină 353  
 Folinat de calciu 320  
*Folium menthae* 408  
 Fosfat de aluminiu 380  
 Fosfat de bismut 389  
 Fosfat de sodiu 414  
 Fosfat disodic 414  
 Fosfolipide 327  
 Fotoprotectoare 468  
*Fragula* 415  
 Frenolyse 328  
*Fructus anisi* 408  
 Fulcin 459  
 Fumarat feros 314  
 Fungizone 459  
 Furantril 302  
 Furosemid (e) 276, 302, 308

## G

Gaiacol 355  
 Gaiacol sulfonat de potasiu 355  
 Gaiafenezină 355  
 Galamină 432  
 Gallamine triethiodide 432  
 Ganglioplegice 255  
 Gastrozepin 384  
 Gelatină 323  
 Gelidium 413  
 Geloză 413  
 Gentamicină 458  
 Ghimber 408  
 Glaucostat 444  
 Glicerină 448  
 Glicerol 448  
 Glicinat de aluminiu 380  
 Glubifer 314, 320  
 Glucagon 194  
 Glucocorticoizi 373, 450, 462  
 Gluconat feros 314  
 Glutamat feros 314  
 GMPc 49  
 Griseofulvine 459  
 Griseofulvin (ă) 459, 470  
 Guanetidin (ă) 255, 278  
 Guanethidine 255  
 Guanozinmonofosfat ciclic 49  
 Gualaphenesin 355  
 Guaicol 355  
 Gudroane 465  
 Gudron de cărbune 465  
 Gudron de ulei 465, 466  
 Gudron de ienupăr 465, 466  
 Gudron mineral 465  
 Gynergen 240

## H

Haemiton 251  
 Halocinonidă (e) 463  
 Halog 463  
 Haloprogin (e) 461  
 Helkamon 406  
 Hemiceluloze 393  
 Hemostatice 322  
 Heparină 338, 348  
 Hexaclorofen 457  
 Hexaclorophen 457  
 Hexapon 285  
 Hidralazină 268  
 Hidroclorotiazidă 275, 298  
 Hidrochinonă 468  
 Hidrocodonă 353  
 Hidrocortizon 450  
 Hidrocortizon acetat 450, 463  
 Hidrocortizon hemisuccinat 373  
 Hidrocortizon sodiu succinat 373  
 Hidroxiclorochină 469  
 Hidroxid de aluminiu 379  
 Hidroxid de magneziu 380, 414  
 5-Hidroxitriptamină 51  
 Hidroxocobalamină 318  
 Hioscină 399, 449  
 Hipazin 278  
 Hipoclorit de sodiu 457  
 Hipopresol 268, 278  
 Hiposerpil 257  
 Histamină 51  
 Holopon 406  
 Homatropină 449  
 Hostacortin 374  
 Hycodan 353  
 Hydergine 283  
 Hidralazine 268  
 Hidrochlorotiazide 275, 298  
 Hidrocodonă 353  
 Hydrocodone 353  
 Hydrocortancyl 374  
 Hydrocortisone acetate 450, 463  
 Hydrocortisone hemisuccinate 373, 376  
 Hydrocortisone sodium succinate 373  
 Hydromox 301  
 Hydronal 308  
 Hydroquinone 468  
 Hydroxychloroquine 469  
 Hydroxocobalamină 318  
*Hyosciamus niger* 399  
 Hyperstat 271

## I

Ibuprofen 425, 469  
 Ichtiol 465, 466  
 Ichthammolum 465  
 Idoxuridină (e) 452  
 Imferon 315  
 Imodium 402  
 Inderal 213, 225, 266

Indometacină (e) 425, 426, 469  
 Indoramină (e) 261  
 Inhibitoare ale funcțiilor plachetare 332  
 Inhibitoare ale secreției de acid clorhidric 382  
 Inhibitoare ale simpaticului prin acțiune centrală 251  
 Inhibitoare de carboanhidrază 388  
 Iniprol 329  
 Inophylline 368  
 Inozitolnicotinate 285  
 Intal 371  
 Intensain 229  
 Interkordin 229  
 Intropin 192  
 Iod 454  
 Iodură de potasiu 354  
 Iodură de sodiu 354  
 Ipeca 355  
*Ipecacuanhae radix* 355  
 Ipratropiu 367  
 Ipratropium bromide 367  
 Ismă 408  
 Ismeline 255  
 Isoket 222  
 Isonal 308  
 Isoproterenol 190, 365  
 Isoptin (e) 216, 226  
 Isosorbid dinitrate 222  
 Isuprel 190, 365  
 Izoprenalină (e) 190, 196, 365  
 Izosorbid (e) 308  
 Izosorbid dinitrat 222  
 Izoxuprină 285  
 Izoxuprine hidroclorid 285

**J**

Jectofer 315

**K**

Katein 329  
 Kenacort 374  
 Kenalog 40, 374  
 Keratolitice 464  
 Ketotifen (e) 372

**L**

Labetolol 268  
 Lactat feros 314  
 Lanatozidă (e) C 176, 189, 195  
 Lanitop 189  
 Largactil 398  
 Lasilix 302  
 Lasix 302  
 Lauronil 410  
 Laxative 412

Laxative de volum 413  
 Ledercort 374  
 Leucovorin calcium 320  
 Levarterenol 234  
 Levophed 234  
 Levopropoxifen 353  
 Levopropoxyphene 353  
 Lidex 463  
 Lidocaină (e) 207  
 Lidoflazină (e) 229  
 Lignocaïne 207  
 Limonadă Rogé 414  
 Lindan (e) 461  
 Lipază 393  
 Lipresină 243  
 Liquamar 345  
 Lixil 304  
 Lizadon 411  
 Locacorten 463  
 Locacorten TAR 470  
 Locacorten Vioform 470  
 Lomudal 371  
 Loniten 272  
 Loperamidă (e) 402  
 Lopirin 276  
 Lopresor 268  
 Lorajmalină (e) 205  
 Lotrimin 460  
 Loțiuni 457  
 Lykuden 459  
 Lypressine 243  
 Lysthenon 432

**M**

Magnezia usta 381  
 Manir 384  
 Manitol 307, 308, 448, 453  
 Mannitol 448  
 Marcumar 345  
 Maxolon 399  
 Maycor 222  
 Mărar 408  
 Mebeverină (e) 407  
 Mebromin 452  
 Meclozină (e) 400  
 Mecostrin 431  
 Medicația antitigastrinică 387  
 Medrate 374  
 Medrison 451  
 Medrol 374  
 Medrysone 451  
 Meladinin 467  
 Melanizante 466  
 Menadiol sodiu fosfat 327  
 Menadiol sodium fosfate 327  
 Menadionă (e) 325, 326  
 Menadionă sodiu sulfat 327  
 Menadione sodium sulfate 327  
 Mentol 464  
 Merbromin 452  
 Mercurochrome 452



Mesna 356  
 Mestinon 438  
 Metantelină 385, 406  
 Metaproterenol sulfate 366  
 Metaraminol 235  
 Metasympatol 235  
 Methantheline 385  
 Methantheline bromide 406  
 Methergin 423  
 Methoxamine 235  
 Methoxsalen 467  
 Metyclothiazide 300  
 Methyldopa 252  
 Methylergobasine 423  
 Methylergobrevine 423  
 Methylergometrine 423  
 Methylergonovine 423  
 Methylprednisolon 374  
 Methylprednisolon acetat 374  
 Methylprednisolon sodium succinate 373  
 Methylscopolamine bromide 406  
 Methysergide 242  
 Meticlotiazidă 300  
 Meticorten 374  
 Metilcatechol 355  
 Metilceluloză 413  
 Metildigoxină (e) 176, 189  
 Metildopa 252  
 Metilergometrină 423  
 Metilergometrină maleat 425  
 Metilnicotinat 285  
 Metilprednisolon 374  
 Metilprednisolon acetat 374  
 Metilprednisolon sodiu succinat 373  
 Metilscopolamină 406  
 Metil violet 457  
 Metisergidă 242  
 Metoclopropamidă (e) 399  
 Metolazonă (e) 301  
 Metoprolol 214, 268  
 Metoxamină 235  
 Metoxsalen 467  
 Metubine 431  
 Mexiletină (e) 210  
 Mexitel 210  
 Miconazol (e) 460  
 Midamor 306  
 Midriatică 448  
 Milid 387  
 Minipress 259  
 Miniprostin E<sub>2</sub> 421  
 Minoxidil 272  
 Minprostlin F<sub>2a</sub> 421  
 Miofilin 194, 196, 368, 376  
 Miostin 408, 411, 438, 439  
 Mistabron 356  
 Mistabronco 356  
 Modificatoare ale secreției biliare 393  
 Modamide 306  
 Moduretic 306  
 Molsidomin 229  
 Monobenzonă (e) 468

Morfină 351, 400  
 Mucolitice 355  
 Mucomyst 356  
 Mucosolvin 356  
 Mycilan 461  
 Mycostatin 460  
 Mydriacyl 449  
 Mydriaticum 449  
 Mydrin 449  
 Mylicon 407  
 Myo-relaxin 432  
 Myristica 408  
 Myroxylon 355

## N

Nadolol 268  
 Nafazolină 239  
 Naftidrofuril 287  
 Naftidrofuryl 287  
 Naphazoline 239  
 Naproxen 425  
 Natamicină 461  
 Natamycin 461  
 Navidrex 300  
 Nefrix 275, 298, 299, 308  
 Negamicin B 469  
 Neoanemovit 320  
 Neobasept 469  
 Neoeserin 438  
 Neomicină 451, 458  
 Neopepulsan 385, 402, 406  
 Neosoralen 467  
 Neostigmină (e) 408, 438  
 Neostigmine bromide 438  
 Neostigmine methylsulfate 438  
 Neosynephrine 235, 246  
 Nepresol 268  
 Neutraphylline 370  
 Nicergolină (e) 283  
 Niconacid 285  
 Nicoumalone 345  
 Nicyl 285  
 Nidacil 187, 195  
 Nidoflor 469  
 Nifedipină (e) 226  
 Nilfan 464, 470  
 Nistatină 460  
 Nitrat fenilmercuric 452  
 Nitrați organici 220  
 Nitrit de amil 222  
 Nitrofericianură de sodiu 272  
 Nitroglicerină (e) 221, 230  
 Nitroglicerină retard 230  
 Nitroglicérine 221  
 Nitroprusiat de sodiu 272  
 Noradrenalină 54, 234, 322  
 Norartrinal 234, 244  
 Norepinefrină 234  
 Norpace 206  
 Noscipină (e) 353  
 Nucșoară 408

Nutrizym 393  
Nylidrin 285  
Nystatin 460

## O

Ocitocice 419  
Ocytocin 419  
Octapressin 243  
Oleu de parafină 417  
Oleu de ricin 415  
Oleum cadini 465  
Ophdiase 327  
Opiu 351, 400  
Orciprenalină (e) 366  
Ouabaină (e) 176, 184  
Oxid de magneziu 381, 414  
Oxifenciclimină 384  
Oxifenisatină 416  
Oxifenoniu 406  
Oximetazolină 239  
Oxitetraciclină 458  
Oxitocină 419  
Oxitocină S 419, 425  
Oxprenolol 214, 267  
Oxsoralen 467  
Oxyphenicyclimine 384  
Oxyphenisatine 416  
Oxyphenonium bromide 406  
Oxytocin 419  
Oxytocin synthetic 419

## P

Paduden 426  
Pamine 406  
Pancreatină 393  
Pancuroniu 432  
Pancuronium bromide 432  
Pantolax 432  
Papaverină 287, 288, 406, 411  
Parasimpatolitice antiselectorii gastri-  
ce 382  
Parasimpatolitice antispastice 403  
Parasimpatolitice bronhodilatatoare  
367  
Parasimpatolitice midriatice și ciclople-  
gice 448  
Parasimpatomimetice antiglaucomatoa-  
se 443  
Partegin 423  
Partusisten 425  
Pavulon 432  
Pectine 403  
Pentaeritritil tetranitrat 223  
Pentaerythrityle tetranitrate 223  
Pentalong 223  
Pentoxifilină 286  
Pentoxiphyline 286  
Pepsină 392  
Pepulsan 385, 406

Perhexilină (e) 227  
Perhexilene 227  
Periactin 243  
Persantin 228, 230, 335  
Pexid 227  
Pevaryl 461  
Phanurane 306  
Phenergan 400  
Phenilpropanol 395  
Pheniramine 400, 464  
Phenobarbital 395  
Phenoltalein 416  
Phenprocoumon 345  
Phentolamine mesilate 281  
Phenylephrine 235, 246  
Phenylmercuric borate 452  
Phenylmercuric nitrate 452  
Pherarutin 329  
Phenytol 210  
Pholcodine 353  
Physistigmine 445  
*Physostigma venenosum* 445  
Picături pentru ochi cu azotat de ar-  
gint 452  
Picături pentru ochi cu cloramfenicol  
453  
Picături pentru ochi cu pilocarpină 453  
Picături pentru ochi cu sulfat de atro-  
pină 453  
Picături pentru ochi cu sulfat de zinc  
453  
Pilocarpină 444  
*Pilocarpus* 444  
Pimafucin 461  
Pindolol 214, 225, 268  
Piperidolat (e) 406  
Pirenzepină (e) 384  
Piridostigmină (e) 438  
Piridoxină 320  
*Pix juniperii* 465  
*Pix lithantracis* 465  
Plaquenol 469  
Plegomazin 398  
Polimixină 451  
Polisilane 407  
Politiiazidă 300  
Potassium guaiacolsulphonate 355  
Povidon-iod 457  
Povidone-iodine 457  
Polythiazide 300  
P.P.S.B. 328  
Praxilene 287  
Prazosin (e) 259  
Prednisolon (e) 374  
Prednisolon sodiu fosfat 450  
Prednisolon sodiu succinat 373  
Prednisolone sodium succinate 373  
Prednison 374, 376, 450  
Prednison acetat 450  
Prenilamină 227  
Prenylamine 227  
Pre-par 425  
Primperan 399







Sintrom 345  
 Sirogal 358  
 Sirop expectorant 358  
 Sodiū dioctil sulfosuccinat 417  
 Sodium cromoglycate 371  
 Sodium dioctyl sulfosuccinate 417  
 Solgol 268  
 Solucortef 373  
 Soludactone 306  
 Solu-medrol 373  
 Soluție Burow 457  
 Soluție Dalibour 457  
 Soluție Dakin modificată 457  
 Soluție Labarraque 457  
 Spantin 370  
 Spasmolysin 370  
 Spironolactonă (e) 276, 305, 308  
 Sporiline 461  
 Stamicin 460, 470  
 Stemetil 398  
 Stimulante ale motilității gastrointestinale 408  
 Stimulante ale secreției gastrice 392  
 Stimulante beta-adrenergice 284  
 Streptodornază 357  
 Streptokinază (e) 347, 357  
 Strofantină 189, 195  
 Strofantină G 176, 189  
 Strofantină K 176  
 G Strofantozidă (e) 176, 189  
 K Strofantozidă (e) 176  
 Strophantus Kombé 176  
 Subnitrat de bismut 389  
 Substituenți ai secreției gastrice 392  
 Succicurarium Erce 432  
 Succinat feros 314  
 Succinil — Asta 432  
 Succinyl-choline 432  
 Sucralfat (e) 390  
 Sulf 461  
 Sulfat de ajmalină 205  
 Sulfat de aluminiu și potasiu 322  
 Sulfat de atropină 411  
 Sulfat de cupru 316  
 Sulfat de magneziu 414  
 Sulfat de sodiu 414  
 Sulfat de zinc 452, 457  
 Sulfat feros 314  
 Sulfinpirazonă 334  
 Sulfinpyrazone 334  
 Sulfură de seleniu 464  
 Supercortisol 374, 376  
 Superinone 357  
 Sultanol 366  
 Suxametoniu 432  
 Suxamethonium chloride 432  
 Synalar 463  
 Synopen 464  
 Syntocinon 419

## T

Tagamet 385  
 Takus 409  
 Tarbedol 411  
 Tarosin 330  
 Tartrat de sodiu și potasiu 414  
 Tavegyl 464, 470  
 Tenormin 214, 225  
 Tensilon 439  
 Teofilină 194, 368  
 Teofilinetilendiamină 194  
 Teperin 243  
 Terbutalină (e) 366, 425  
 Teriam 306  
 Tessalon 353  
 Tetraciclină 458  
 Tetrizolină 239  
 Tetryzoline 239  
 Theophylline-ethylendiamine 194, 368  
 Thiazidil 300  
 Thiethylperazine 398  
 Thiomersal 452  
 Tiazide 297  
 Ticlid 335  
 Ticlopidină (e) 335  
 Tietilpiperazină 398  
 Tildiem 226  
 Tiloxapol 357  
 Timacor 268  
 Timolol 268, 447  
 Timoptic 447  
 Timoptol 447  
 Tinctură de beladonă 405  
 Tinctură de china 392  
 Tinctură de coji de portocale 392  
 Tinctură de cola 392  
 Tinctură de gentiană 392  
 Tinctura de nucă vomică 392  
 Tinctură de opiu 401  
 Tiomersal 452  
 Tocolitice 424  
 Tolazolin (ă, e) 281, 288  
 Tolnaftat (e) 461  
 Tonicardiac 176  
 Topsyne 463  
 Torecan 398, 410  
 Tosmilen 445  
 Trandate 268  
 Tranexamic acid 328  
 Trasacor 214, 267  
 Trasylol 329  
 Trecid 355, 358  
 Trental 286  
 Tretinoin 465  
 Triamcinolon (ă, e) 374  
 Triamcinolonă acetonid 374, 450, 463  
 Triamteren (e) 306  
 Triferment 393, 396  
 Trimetafan 255  
 Trimetaphan etamsilate 255  
 Trimysten 460



Trinitrină 221  
 Trioxisalen 467  
 Trioxsalen 467  
 Trioxysalen 467  
 Tripotasiu dicitrat bismutat 389  
 Tripsină 357, 393  
 Triptizol 243  
 Trisilicalm 390  
 Trisilicat de magneziu 381  
 Trisoralen 467  
 Trombină 323  
 Trombină bovină 323  
 Trombină umană 323  
 Trombină uscată sterilă 330  
 Trombolitice 345  
 Trombostop 348  
 Tromexan 345  
 Tropicamidă (e) 449  
 Troxerutin (ă) 329  
 Tubocurarină 430  
 Tubocurarine chloride 430  
 Tusan 353, 358  
 Tusilan 353  
 Tyloxapol 357

## U

Ufrix 308  
 Ugurool 328  
 Ulcerotrat 390  
 Ulcogant 390  
 Ulcomplex 390  
 Ulcosilvanil 390  
 Ulei de anason 355  
 Ulei de eucalipt 355  
 Ultracortin H 374  
 Unguente 455  
 Unguent antipruriginos 470  
 Unguent cu alcool de lină 471  
 Unguent cu alcool de lină hidratat 471  
 Unguent cu glicerină 471  
 Unguent cu hidroclortizon 470  
 Unguent cu macrogol 471  
 Unguent cu pilocarpină nitrică 453  
 Unguent cu oxid de zinc 471  
 Unguent cu oxid de zinc și acid salicilic 471  
 Unguent cu oxid galben de mercur 452, 453  
 Unguent cu sulf 470  
 Unguent cu tetraciclină 470  
 Unguent cu triamcinolon acetamid 470  
 Unguent cu triamcinolon acetamid și saposan 470  
 Unguent emulgator 471  
 Unguent oftalmic cu kanamicină 453  
 Unguent oftalmic cu kanamicină și hidroclortizon 453  
 Unguent oftalmic cu triamcinolon și neomicină 453

Unguent simplu 471  
 Urbason-Kristall suspension 374  
 Urecholine 409  
 Uree 308  
 Urokinază (e) 348

## V

Valison (e) 375, 463  
 Vanceril 375  
 Vapori de apă 357  
 Vasculat 285  
 Vasoconstrictoare 232  
 Vasodilatatoare antiischemice 280  
 Vasodilatatoare directe 268  
 Vasoperif 409, 411  
 Vasopresină (e) 243  
 Vasoxyl 235  
 Venin de viperă 322  
 Venoruton 329  
 Venostat 327, 330  
 Ventolin 366, 424  
 Verapamil 216, 226  
 Viaductol 206  
 Vidarabină (e) 452  
 Vincamină 288, 289  
 Vinpocetină 288  
 Vioform 458  
 Violet de gențiană 457  
 Vipera russeli 322  
 Viskin 214, 225, 268  
 Vitamină B<sub>2</sub> 320  
 Vitamină B<sub>6</sub> 320  
 Vitamină B<sub>12</sub> 318, 320  
 Vitamină K 324  
 Vitamină K<sub>1</sub> 324, 326  
 Vitamină K<sub>2</sub> 324, 326  
 Vitamină K<sub>3</sub> 325, 327, 330  
 Volon 374  
 Volon A 374

## W

Warfarină (e) 345

## X

Xantinolnicotinat 286  
 Xilină 207, 217  
 Xilometazolină 239  
 Xylometazoline 239

## Z

Zaditen 372  
 Zaroxolyn 301  
 Zinc pirition 465  
 Zymofren 329

Redactor de carte: Dr. I. JOCU  
Tehnoredactor: ELENA AFILIPOAIE

---

Bun de tipar: 9.VI.1984. Formatul: 16/70×100.  
Hirtie: Scris I A 70×100/60 g.m<sup>2</sup>. Coli tipar: 30,5.

---

Tiparul executat sub comanda nr. 435/1983,  
la Întreprinderea Poligrafică „Crișana”,  
Oradea, str. Moscovei nr. 5.  
Republica Socialistă România

